

**Beitrag von GKV-Routinedatenanalysen für die
gesundheitsökonomische Versorgungsforschung im Vergleich zu
klinischen Studien und Befragungen**

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

Doktor der Wirtschaftswissenschaften

– Doctor rerum politicarum –

genehmigte Dissertation

von

Master of Science Mike Klora

geboren am 02.01.1986 in Langenhagen

2018

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

Korreferent: Prof. Dr. Christian Krauth

Tag der Promotion: 12. September 2018

Zusammenfassung

Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherung bieten aufgrund ihres Stichproben- und Variablenumfangs sowie der zeitnahen Verfügbarkeit für Forschungszwecke eine wichtige Grundlage für gesundheitspolitische Entscheidungen. In diesem Kontext besteht Forschungsbedarf hinsichtlich der Nutzung sowie Qualität dieser Datenquelle im wissenschaftlichen Rahmen. Überdies wird im Rahmen dieser Dissertation die Eignung von Sekundärdatenanalysen für indikations- sowie versorgungsprogrammspezifische Fragestellungen hinterfragt und mit dem Potenzial von klinischen Erhebungen verglichen. Dies ermöglicht es abschließend zu beurteilen, wie sich die Vorteile beider Forschungswege sinnvoll zusammenführen lassen.

In zwei Publikationen zur Verwendung von GKV-Routinedaten konnten deren gestiegene Nutzung und Qualität nachgewiesen werden. In diesem Kontext wurde auch der Bedarf eines Ausbaus des vorhandenen vollumfassenden Datensatzes des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) deutlich. Zudem konnte am Beispiel der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) sowohl die Eignung der GKV-Routinedaten zur Kostenermittlung als auch für die Ermittlung von Risikofaktoren dargelegt werden. Jedoch bestehen Herausforderungen, da diese Datenquelle z.B. im Bereich der Heilmittel keine Indikationsgebiete codiert. In einer weiteren Publikation wurde am Beispiel der Evaluation der Verträge der hausarztzentrierten Versorgung ein Bedarf zur Vertragsadjustierung aufgezeigt. Zu beachten ist hierbei, dass GKV-Routinedaten ausschließlich einen begrenzten zeitlichen Untersuchungszeitraum ermöglichen. Die klinischen Erhebungen zu Alzheimer/Demenz zeigten hingegen den Mehrwert der klinischen Erhebungen in Bezug auf Krankheitsschwere und weitere nicht abrechnungsrelevante Parameter auf.

Die vorliegende kumulative Dissertation legt für die zukünftige Forschung nahe, im Rahmen einer stärkeren Verknüpfung („Data-Linkage“) von GKV-Routinedaten mit klinischen Daten und weiteren Datenquellen wie den Daten der Gesetzlichen Rentenversicherung eine umfassende Möglichkeit der gesundheitsökonomischen Versorgungsforschung zu nutzen. Der Ausbau des vollumfassenden Datensatzes für alle GKV-Versicherten um weitere Variablen sowie eine zeitnahe Verfügbarkeit bergen weiteres Potenzial, um die Relevanz der GKV-Routinedatenanalysen für die Versorgungsforschung zu stärken.

Schlagwörter

Gesundheitsökonomische Evaluation, GKV-Routinedaten, Sekundärdatenanalysen

Abstract

Claims data of the Statutory health insurance (SHI) provides an important source for health policy decisions through its size of samples and variables as well as its timely availability for research purposes. In this context, there is a need for research regarding the use and quality of this data source in a scientific context. In addition, the suitability of SHI claims data analyzes for indication- and supply-program specific research is challenging in this dissertation and compared with the potential of clinical surveys. Therefore, it is finally possible to assess how the advantages of both research areas can be beneficially combined.

In two publications regarding SHI claims data their increased use and quality could be proven. However, there was also a need to expand the existing full dataset provided by the German Institute of Medical Documentation and Information. In addition, the example of attention deficit / hyperactivity disorder (ADHD) was used to explain both the suitability for costing and risk factors by SHI claims data analyzes. Nevertheless, there are still challenges left because this data source e.g. codes no indications in the field of remedies. In another publication, a need for contract adjustment was demonstrated using the example of the evaluation of contracts for family-centered care. It should be noted however, that SHI claims data only allows a limited time period of investigation. The clinical studies on Alzheimer's disease / dementia, on the other hand, showed the added value of the clinical surveys in terms of disease severity and other non-billing-relevant parameters.

The present cumulative dissertation suggests for future research the usage of a stronger linkage ("data linkage") of routine health care data with clinical data and other data sources such as the data of the statutory pension insurance to achieve a comprehensive evaluation of health economic health services. The expansion of the comprehensive dataset for all insured persons by adding more variables as well as timely availability offer further potential to strengthen the relevance of statutory health insurance claims data analyzes for health services research.

Key Words

Health Economics Evaluation, Claims Data, Secondary Data Analysis

Inhaltsverzeichnis

1 Motivation und Zielsetzung	1
2 Beitrag der vorliegenden kumulativen Dissertation.....	5
2.1 Relevanz und methodische Qualität der GKV-Routinedatenanalysen	5
2.2 GKV-Routinedatenanalysen als Grundlage für gesundheitspolitische Entscheidungen	6
2.3 Beitrag von klinischen Studien im Vergleich zu GKV-Routinedaten	9
3 Beantwortung der Forschungsfragen und Ausblick.....	11
4 Literaturverzeichnis	16
5 Module der kumulativen Dissertation	18

1 Motivation und Zielsetzung

Der gestiegene Anteil der Gesundheitsausgaben am Bruttoinlandsprodukt (BIP) von 9,4 % (1992) auf 11,3 % (2016) verdeutlicht die Notwendigkeit, die Allokation von finanziellen Ressourcen bei medizinischen Interventionen sowohl kosteneffektiv als auch effizient zu steuern [1]. Routinedatenanalysen der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) sowie klinische Studien und Befragungen als Teildisziplinen der Versorgungsforschung stellen hierfür die valide Entscheidungsgrundlage bei der Abwägung von geeigneten Alternativen dar. Die wachsende Bedeutung der Versorgungsforschung insgesamt zeigt sich u.a. in der Bereitstellung von jeweils 75 Mio. Euro für diesen Forschungsbereich im Rahmen des G-BA-Innovationsfonds. Der Innovationsfonds hat das Ziel, Versorgungsforschungsprojekte, die auf einen Erkenntnisgewinn zur Verbesserung der bestehenden Versorgung in der gesetzlichen Krankenversicherung ausgerichtet sind, zu fördern [2]. Dies beinhaltet einen wesentlichen Fokus auf die Einbeziehung von GKV-Routinedatenanalysen.

GKV-Routinedaten sind als Datengrundlage definiert, die originär aus Abrechnungszwecken erhoben und erst sekundär Forschungsfragen zugeführt werden. Den wissenschaftlichen Standard der Analyse, basierend auf Sekundärdaten, sichert die Gute Praxis Sekundärdatenanalysen mit ihren Hinweisen zu u.a. Transparenz und Datenschutz [3]. Da es sich um Sozialdaten im Sinne des § 67 Sozialgesetzbuch X handelt und die Daten des einzelnen Individuums besonders zu schützen sind, kommt dem Datenschutz eine essenzielle Rolle zu. Dieser macht eine Anonymisierung oder Pseudonymisierung der Daten zu Auswertungszwecken notwendig. Darüber hinaus werden der Vergleichbarkeit und Transparenz von Veröffentlichungen durch den Berichtsstandard STROSA (STandardized Reporting Of Secondary data Analyses) Rechnung getragen [4].

Vorteile dieser Datenquelle bestehen in ihrem großen Stichprobenumfang ohne Selektions- oder Recall-Bias, in der günstigen und schnellen Verfügbarkeit sowie der Vielzahl der abrechnungsrelevanten Variablen, sodass sich vielfältige Einsatzmöglichkeiten bspw. für indikationsspezifische Analysen oder Evaluationen von Versorgungsprogrammen ergeben [5]. Dies ist nicht zuletzt auf die Entwicklung seit der Bereitstellung der ambulanten Daten für Forschungszwecke seit 2005 zurückzuführen. Darüber hinaus ist es seit 2014 möglich, durch das Informationssystem Versorgungsdaten (Datentransparenz) des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) Daten der gesetzlichen Krankenkassen für Planung, Steuerung und Bedarfsanalyse im deutschen Gesundheitssystem zu nutzen. Die Datenbasis beinhaltet Angaben über ambulante und stationäre Diagnosen sowie zur ambulanten Arzneimittelversorgung aller rund 70 Millionen gesetzlich Versicherten in Deutschland [6].

Trotz der Möglichkeit einer umfassenden Abbildung der Versorgungsrealität aus Perspektive der Leistungserbringer ist der Evidenzgrad von GKV-Routinedaten bspw. bei der Arzneimittelnutzenbewertung des G-BA (4. Kapitel §7 Absatz 3 der der Verfahrensordnung des G-BA) aufgrund von Limitationen dennoch unter jenem von klinischen Studien verortet [7]. Im Gegensatz zu GKV-Routinedatenanalysen können klinische Erhebungen durch die detaillierte Aufgliederung von patientenrelevanten Faktoren, wie z.B. der Krankheitsschwere oder Parameterdaten (Blutwerte), einen Informationsmehrwert für die Versorgungsforschung generieren. Weiterhin sind die qualitative und quantitative Befragung bedeutende Instrumente zur Bereitstellung versorgungsrelevanter Evidenz. So lassen sich z.B. bei der quantitativen Befragung durch den Einsatz standardisierter Fragebögen Aussagen über die Lebensqualität im Vergleich verschiedener medizinischer Interventionen erheben. Somit ist es notwendig, die Vorteile der genannten Forschungszweige zukünftig sinnvoll zusammenzuführen. Dadurch wird bei Erstattungsentscheidungen ein umfassendes Bild medizinischer Parameter durch die klinischen Studien und ökonomische und versorgungsspezifische Aspekte des realen Abrechnungsgeschehens durch GKV-Routinedaten bereitgestellt.

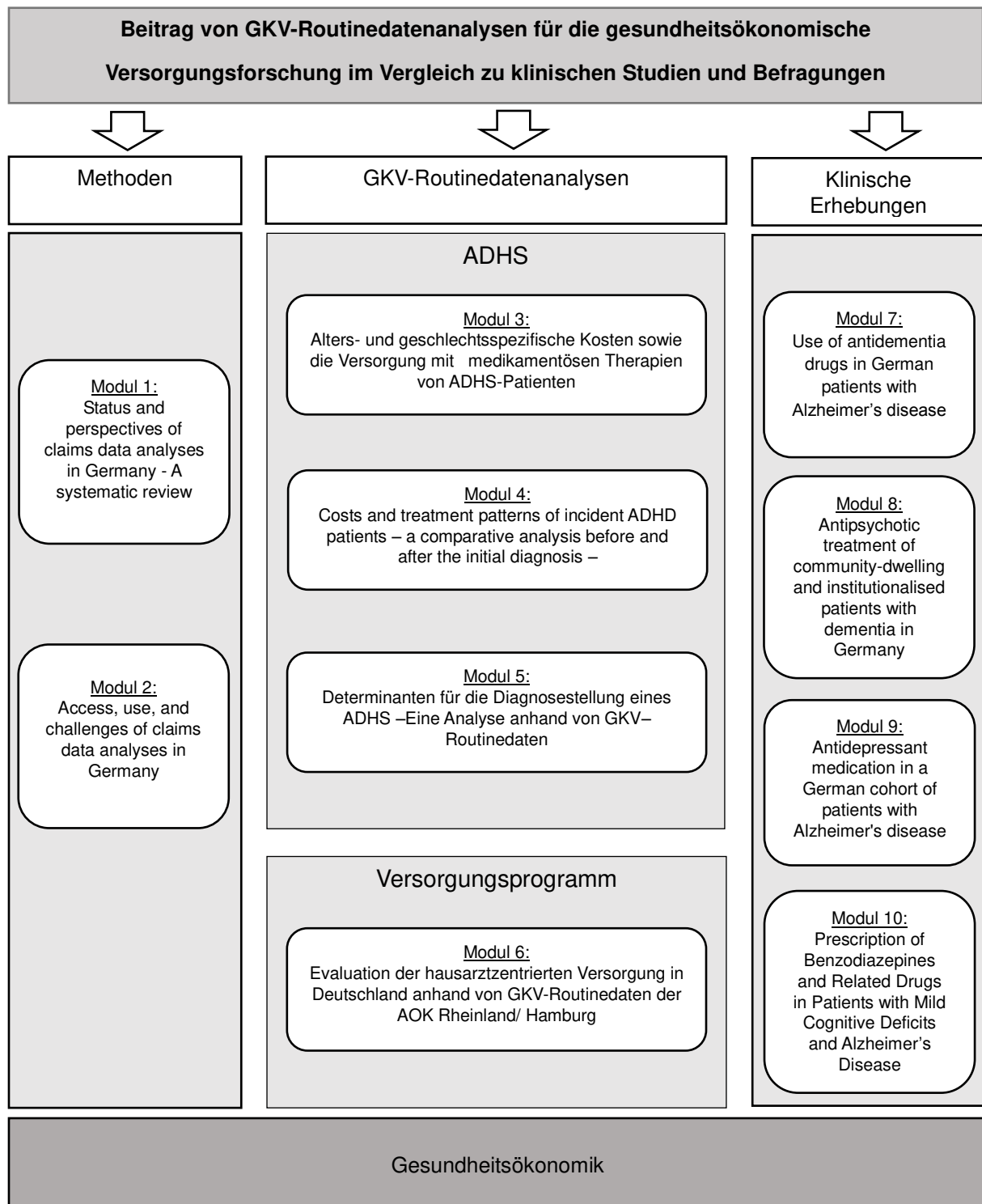
Ziel dieser Dissertation ist es daher, das Entwicklungspotenzial im Bereich der GKV-Routinedatenanalysen sowie die indikations- und programmspezifischen Anwendungsmöglichkeiten sowohl aufzuzeigen als auch im Vergleich zu klinischen Studien und Befragungen zu diskutieren. Dadurch wird der Beitrag von GKV-Routinedatenanalysen für die Versorgungsforschung im Vergleich zu den im Rahmen dieser Dissertation durchgeführten Erhebungen im klinischen Setting quantifiziert. Die Dissertation verfolgt deshalb folgende Fragestellungen:

- 1. Inwiefern haben sich die Relevanz und die Qualität der GKV-Routinedatenanalysen in der letzten Dekade erhöht?*
- 2. Sind GKV-Routinedatenanalysen im Hinblick auf indikations- und versorgungsprogrammspezifische Fragestellungen eine valide Grundlage für gesundheitspolitische Entscheidungsprozesse?*
- 3. Welchen Beitrag leisten GKV-Routinedaten im Vergleich zu klinischen Studien sowie Befragungen und wie können die Vorteile der Forschungsrichtungen sinnvoll zusammengeführt werden?*

Die vorliegende Dissertation gliedert sich mit Bezug auf die Fragestellungen in drei Bereiche mit den entsprechenden Publikationen bzw. Modulen (siehe Abbildung 1). Im ersten Teilbereich wird der Schwerpunkt der Module auf die Methodik, die Zugangsmöglichkeiten

sowie die Entwicklungsmöglichkeiten der GKV-Routinedaten gelegt (Modul 1–2). Der zweite Bereich stellt die Eignung von GKV-Routinedaten zur Beantwortung relevanter Forschungsfragen anhand indikationsspezifischer Auswertungen zur Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) (Modul 3–5) und zu weitergehenden Versorgungsaspekten am Beispiel der Evaluation von Verträgen der hausarztzentrierten Versorgung (Modul 6) dar. Im dritten Bereich werden Möglichkeiten der Auswertung von Routinedaten mit Evaluationsoptionen bei klinischen Erhebungen am Beispiel der Indikation Alzheimer/Demenz verglichen (Modul 7–10).

Abbildung 1: Bezugsrahmen der eingebrachten Publikationen



2 Beitrag der vorliegenden kumulativen Dissertation

2.1 Relevanz und methodische Qualität der GKV-Routinedatenanalysen

Um die Relevanz der GKV-Routinedaten in der Versorgungsforschung einordnen zu können, erfolgt zunächst eine Analyse dieser Datenquelle hinsichtlich der Entwicklung sowie der Datenverfügbarkeit und des Zugangs für Forschergruppen innerhalb von Modul 1 und 2.

Im Rahmen der Publikation „Status and perspectives of claims data analyses in Germany - A systematic review“ (siehe Modul 1) ließen sich alle relevanten methodischen und empirischen Veröffentlichungen aus den Jahren 2000 bis 2014 durch ein systematisches Review identifizieren. Die eingeschlossenen Studien wurden hinsichtlich der Schwerpunkte Untersuchungsgegenstand, genutzte Datenquelle, Einschlusskriterien, Quantität und Qualität in Bezug auf das Ansehen der Fachzeitschriften, in dem die Veröffentlichungen erschienen sind, analysiert.

Die Ergebnisse der Studie belegen, dass die Bedeutung der GKV-Routinedatenanalysen für die Versorgungsforschung zugenommen hat. Dies kann u.a. an der steigenden Publikationszahl und Qualität der Fachzeitschriften abgeleitet werden. Somit wurden 47 % der identifizierten Publikationen des Gesamtzeitraums 2000 bis 2014 in den letzten beiden Jahren dieses Zeitraums identifiziert. Insbesondere empirische und methodische Manuskripte werden darüber hinaus vermehrt in Journals mit höheren SCImago Journal Rank (SJR) publiziert (0,2 in 2002 sowie 0,8 in 2014). Weiterhin sind wachsende internationale Publikationsbestrebungen mit einem aktuellen Anteil von 70 % erkennbar.

Die Diskussion von Chancen und Herausforderungen neuer Datenzugangsmöglichkeiten wie z.B. zu den Versorgungsdaten des DIMDI im internationalen Vergleich zeigt den gesundheitspolitischen Entscheidungsträgern die Relevanz auf, diese Datenquelle weiterzuentwickeln und ihre Anwendungsmöglichkeiten konsistent zu anderen Ländern auszubauen. Mit der Veröffentlichung „Access, use, and challenges of claims data analyses in Germany“ (siehe Modul 2) wird die Bedeutung der GKV-Routinedaten weiter hervorgehoben und die Notwendigkeit eines umfassenden Datenzugangs sowie der Bereitstellung weiterer analyserelevanter Variablen verdeutlicht. Adressiert wurden Herausforderungen bzw. Probleme im Hinblick auf den ausschließlichen Zugang zu forschungsnahen Institutionen und langwierigen Prozessen bei der Antragsbearbeitung und Analysedurchführung. Darüber hinaus ist es als kritisch zu erachten, dass die Daten zum Teil nicht im Umfang des sonst vorhandenen Krankenkassendatenbestands zur Verfügung stehen (u.a. Kostendaten nur auf Jahresbasis oder fehlendes Aufnahmedatum in den stationären Daten).

2.2 GKV-Routinedatenanalysen als Grundlage für gesundheitspolitische Entscheidungen

Im zweiten Teilbereich werden die indikationsspezifischen Anwendungen von GKV-Routinedaten dargestellt. Die Analysen finden am Beispiel der Kosten- und Versorgungssituation von Patienten mit ADHS in den Modulen 3 bis 5 statt. ADHS stellt mit einer Prävalenzrate von ca. 4 bis 6 % eine der am häufigsten diagnostizierten psychischen Störungen bei Kindern und Jugendlichen dar und ist damit von hoher Relevanz für die Versorgungsforschung [8]. Zudem berücksichtigt dieser Bereich der Auswertungen, dass ADHS in bis ca. 75 % der Fälle in das Erwachsenenalter persistieren kann (Angaben variieren in Abhängigkeit der Definition stark) [9] und wissenschaftliche Studien zum erwachsenen Kollektiv mit ADHS nicht in ausreichender Anzahl zur Verfügung stehen. Die Module adressieren somit den u.a. auch vom Sachverständigenrat Gesundheit identifizierten Forschungsbedarf hinsichtlich einer detaillierten Betrachtung des Erwachsenenkollektivs [10].

Die Veröffentlichung „Alters- und geschlechtsspezifische Kosten sowie die Versorgung mit medikamentösen Therapien von ADHS-Patienten“ (siehe Modul 3) adressiert die fehlende Evidenz detaillierter Krankheitskosten von ADHS nach Alter und Geschlecht. Eine detaillierte Informationsaufgliederung ermöglicht zudem die Verwendung dieser Inputparameter in weiterführenden Modellierungsstudien. Methodisch wird die ADHS-Kohorte mit einer nach Alter und Geschlecht gematchten Kontrollgruppe durch einen inkrementellen Kostenansatz verglichen, um ebenfalls die durch Komorbiditäten bedingten Kosten adäquat abbilden zu können.

Die Studienergebnisse verdeutlichen, dass das Erwachsenenkollektiv ein Fünftel der prävalenten Patienten ausmacht und diese Patientengruppe darüber hinaus eine wesentliche durchschnittliche Gesamtkostendifferenz von 1140 € im Vergleich zur Kontrollgruppe aufweist (Siehe Modul 3). Somit ist es konsistent, dass dieses Kollektiv hinsichtlich Diagnostik und Therapie stärker in die öffentliche Wahrnehmung gelangt, da zu Kindern und Jugendlichen abweichende Anforderungen und Bedürfnisse bestehen. Folglich sollten zukünftige Leitlinien dieses Kollektiv stärker berücksichtigen.

Da die weltweite Evidenz zu inzidenten Patienten mit ADHS bezogen auf Kosten und Behandlungspfade gering ist, fand darüber hinaus eine Studie „Costs and treatment patterns of incident ADHD patients – a comparative analysis before and after the initial diagnosis –“ (siehe Modul 4) mit inzidenten Patienten statt. Dies ermöglicht erstmals einen direkten Vergleich der Nutzen- und Kostenparameter von inzidenten und prävalenten Patienten aus einem Versichertenkollektiv (Modul 3 und 4). Zudem wird die Entwicklung der

Ressourcenverbräuche im Vergleich vor und nach dem Indexereignis (Erstauftreten einer ADHS-Diagnose nach Bereinigungszeitraum) mithilfe der Methodik des Differenz-in-Differenzen-Schätzers als der Differenz aus den Differenzen der Interventions- zur Kontrollgruppe zu beiden Zeitpunkten dargestellt. Dies gewährleistet die Minimierung des Einflusses nicht erfasster Störgrößen, da z. B. eine Gesetzesänderung für beide Populationen im zeitlichen Ablauf gleichermaßen wirkt. Überdies können durch eine Betrachtung von inzidenten Patienten auch die geltenden methodischen Herausforderungen hinsichtlich des Inzidenzkriteriums im Beobachtungszeitraum im Zusammenhang für diese Datenquelle diskutiert werden.

Als Ergebnis der Module 3 und 4 zeigt sich, dass die jährlichen Gesamtkosten der prävalenten Patienten bei 2032 € [4122] liegen und damit geringer sind als die der inzidenten Patienten mit Kosten in Höhe von 2287 € [4179]. Im Hinblick auf die Ressourcenverbräuche erweist sich, dass die Kosten der Heil- und Hilfsmittel bei den inzidenten Patienten ca. 200 € höher sind als bei den prävalenten Patienten, während die Arzneimittelkosten 176 € geringer liegen. Dies gibt Hinweise auf Unterschiede in der Behandlung abhängig vom Erkrankungsstadium. Modul 4 verdeutlicht darüber hinaus unter Berücksichtigung der limitierten Abbildungsmöglichkeit durch GKV-Routinedaten einen Anteil von unter 10 % der Patienten mit einer multimodalen Therapie (simultane Behandlung durch Medikation und Ergotherapie). Damit wird den Entscheidungsträgern verdeutlicht, dass die Patienten hinsichtlich dieser Therapieform unterversorgt sein könnten sowie Maßnahmen zum Ausbau angestrebt werden sollten.

In der dritten Veröffentlichung dieses Indikationsbereichs werden die durch GKV-Routinedaten abbildbaren Einflussgrößen auf eine Diagnose von ADHS („Determinanten für die Diagnosestellung eines ADHS – Eine Analyse anhand von GKV-Routinedaten“ (siehe Modul 5)) bewertet. Mit diesem Manuskript konnte die bestehende klinische Evidenz zu den psychosozialen, regionalen und demografischen Einflussgrößen auf die ADHS-Diagnose in Deutschland mittels GKV-Routinedaten erweitert werden. Durch eine logistische Regression wird die Wahrscheinlichkeit einer ADHS-Diagnose anhand spezifischer Variablen (Alter, Geschlecht, Regionalität, Bildungsstatus sowie sozioökonomischer Status und Komorbiditäten) geschätzt. Dabei finden erstmals elternseitige Faktoren Berücksichtigung und anhand von Transformationen konnten aus dem Tätigkeitsschlüssel Aussagen zum sozioökonomischen Status dieser Patienten bzw. deren Eltern getroffen werden [11]. Für fehlende Werte gelangen multivariate Imputationsverfahren zum Einsatz, da bspw. eine Zuordnung des Kindes zu einem Elternteil nur möglich ist, solange dieses familienversichert

ist. Im Rahmen des gewählten stochastischen Ansatzes werden die fehlenden Werte unter Annahme einer multivariaten Normalverteilung imputiert.

Die Studienergebnisse zeigen, dass sich das Alter, Geschlecht und die Komorbiditäten des Versicherten sowie Charakteristika wie u.a. das Alter oder der Bildungsstand der Eltern als Risikofaktoren für eine ADHS-Diagnose identifizieren lassen. So hat das Vorhandensein von psychiatrischen Diagnosen des Elternteils als Proxy-Variable für eine familiäre Vorbelastung mit psychischen Erkrankungen einen Einfluss auf das ADHS-Risiko des Kindes (OR: 2,1; 95%-KI: 1,9-2,2). Der Beitrag hilft somit, die Kenntnis um Risikofaktoren für ADHS zu erweitern. Das Wissen um psychosoziale Risikofaktoren erleichtert die Diagnose und gibt Hinweise zur Entwicklung individueller Therapiekonzepte mit dem Ziel, den Verlauf und die Schwere der Erkrankung abzumildern und auch die Eltern zu entlasten. Insbesondere beim Auftreten kumulativer Risikofaktoren können z.B. in Schulen frühzeitig Untersuchungsmaßnahmen angewandt und das Schulpersonal entsprechend ausgebildet werden. Die Veröffentlichung stellt somit eine sinnvolle Ergänzung zu medizinischen Studien dar, auch wenn der Tatsache, dass in GKV-Routinedaten keine medizinischen Parameter abgebildet sind, Rechnung getragen werden muss.

Im zweiten Bereich dieses Abschnitts werden GKV-Routinedaten darüber hinaus zur Evaluation von Versorgungsprogrammen herangezogen. Gesetzliche Krankenkassen in Deutschland sind dazu verpflichtet, Verträge der hausarztzentrierten Versorgung (HzV) anzubieten. Neben der beabsichtigten Stärkung der Rolle des Hausarztes ist ein Fokus dieser Verträge, nicht notwendige Facharztbesuche und Doppeluntersuchungen zu vermeiden. Weitere Ziele beziehen sich auf die Stärkung der Versorgungsqualität und die angestrebte Kostenreduktionen. In der gesundheitspolitischen Debatte wird jedoch kritisch diskutiert, ob diese Ziele mit den aktuellen Versorgungsverträgen der HzV erreicht werden können [12,13]. Bisherige Studien zum Versorgungskonzept der HzV weisen teils nicht eindeutige oder lediglich marginale Effekte hinsichtlich der Wirkung der HzV-Verträge sowie der Leistungsanspruchnahme und Kostenstruktur auf, sodass eine breitere Studienlage erforderlich ist. Zielsetzung der Publikation „Evaluation der hausarztzentrierten Versorgung in Deutschland anhand von GKV-Routinedaten der AOK Rheinland/Hamburg“ (siehe Modul 6) ist es daher, eine gesundheitsökonomische Evaluation der HzV-Verträge im Vergleich zur Standardversorgung anhand eines quasi-experimentellen Studiendesigns vorzunehmen.

Methodisch wurde im Rahmen einer logistischen Regression zunächst die Teilnahmewahrscheinlichkeit an einem Vertrag der HzV geschätzt, um nachfolgend anhand eines Propensity-Score-Matchings geeignete Kontrollgruppenmitglieder zu den Interventionsteilnehmern zu identifizieren. Im Folgenden wurden die Kosten über einen

Zeitraum von zwei Jahren nach Einschreibung analysiert. Weitere Untersuchungsparameter umfassen den Einfluss des HzV-Vertrags auf die Anzahl von Hausarztbesuchen, koordinierten und unkoordinierten Facharztbesuchen, Krankenhausaufenthalten, Anzahl der verschriebenen Arzneimittel sowie Grippeimpfquoten bzgl. Risikogruppen.

Die vorliegenden Studienergebnisse zu den Verträgen der hausarztzentrierten Versorgung zeigen, dass Effekte vor allem langfristig zu erwarten sind. Es hat sich erwiesen, dass die ambulanten und stationären Kosten im 2. Jahr nach Einschreibung im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant sinken (Difference-in-Difference: -58 € bzw. -97 €). Die Haus- und Facharztbesuche bleiben auch nach Einschreibung in den HzV-Vertrag höher als in der Kontrollgruppe (durchschnittliche Hausarztbesuche im 2. Jahr: 6,2 vs. 5,2; Facharztbesuche: 4,7 vs. 4,2). Damit ist im Hinblick auf die Zielsetzung der Hausarztverträge festzustellen, dass eine Versorgungs- und Qualitätsverbesserung im Spannungsfeld zu etwaigen Kosteneinsparungen steht, da sich durch das Programm auch Versorgungsdefizite feststellen lassen. Diese gilt es, im Rahmen einer qualitätsorientierten Behandlung zu adressieren. Das Verbleiben von unkoordinierten Facharztbesuchen gibt den Entscheidungsträgern zudem Hinweise darauf, dass die bisherigen Anreize in der Vertragsausgestaltung für die Koordination durch den Hausarzt eventuell nicht ausreichend sind.

2.3 Beitrag von klinischen Studien im Vergleich zu GKV-Routinedaten

Im dritten Bereich werden den GKV-Routinedaten Ergebnisse klinischer Erhebungen gegenübergestellt. Somit kann innerhalb dieser kumulativen Dissertation sowohl die methodische Sichtweise der GKV-Routinedatenanalysen als auch die der klinischen Befragungen mit praktischen Beispielen hinterlegt werden. Für die klinischen Erhebungen erfolgt dies in Abgrenzung zu den GKV-Routinedatenanalysen anhand der Alzheimer-/Demenz-Erkrankung und somit im neurodegenerativen/psychiatrischen Spektrum. Bei dieser Indikation ist die medizinisch korrekte Beurteilung des Schweregrades oftmals entscheidender als im Vergleich zur vorab betrachteten Indikation ADHS. Die Mehrzahl der verfügbaren ökonomischen Analysen vor allem in Bezug auf die Medikation von Alzheimerpatienten basiert auf GKV-Routinedaten. Aus diesem Grund soll mithilfe von Primärdaten erstmals analysiert werden, ob der Einsatz von Medikamenten im Kontext bestehender Empfehlungen stattfindet. Primärdaten ermöglichen es im Gegensatz zu Routinedaten, den Einsatz der Medikation im Hinblick auf Krankheitsschwere und weiteren Parametern zu beurteilen. Datenbasis der folgenden vier Module 7 bis 10 sind 395 Patienten mit Alzheimer/Demenz, die jeweils mit unterschiedlicher Medikation therapiert worden sind:

- Modul 7 „Use of antimentia drugs in German patients with Alzheimer’s disease“ umfasst die Verabreichung von *Antidementiva*,

- Modul 8 „Antipsychotic treatment of community-dwelling and institutionalised patients with dementia in Germany“ die Gabe von *Antipsychotika/Neuroleptika*,
- Modul 9 „Antidepressant medication in a German cohort of patients with Alzheimer's disease“ die *Antidepressiva*,
- Modul 10 „Prescription of Benzodiazepines and Related Drugs in Patients with Mild Cognitive Deficits and Alzheimer's Disease“ die Applikation des Wirkstoffs *Benzodiazepine*.

Die Auswertungen umfassen, ob eine Unter-, Über- oder Fehlversorgung der Patienten im Hinblick auf ihre Medikation vorliegt und darüber hinaus, welche soziodemografischen (Alter, Geschlecht, Lebenssituation, Pflegestufe, Facharztversorgung etc.) und klinischen Charakteristika (Kognition, tägliche Lebenserfüllung, neuropsychiatrische Symptome, HrQoL) die medikamentöse Versorgung von Patienten mit Alzheimer determinieren.

Für die zugrunde liegenden klinischen Studien wurden die identifizierten Patienten anhand der durch das The National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) definierten klinischen Kriterien rekrutiert [14]. Im Rahmen eines Interviews erteilte die pflegende Betreuungsperson Auskunft über die medizinisch relevanten Daten retrospektiv über die letzten drei Monate. Der kognitive Status der Patienten wurde mithilfe des Mini-Mental Status Examination (MMSE) Fragebogens erhoben. Weitere Fragebögen maßen die Fähigkeit zu täglichen Aktivitäten (Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living questionnaire (ADCS-ADL)), den Grad von depressiven Symptomen (self-rated Geriatric Depression Scale (GDS)), neuropsychiatrische Einschränkungen (Neuropsychiatric Inventory (NPI)) sowie die Lebensqualität (EQ-5D und der krankheitsspezifische Alzheimerfragebogen (QoL-AD)). Ziel dieses Auswertungsbereichs ohne den Einbezug von GKV-Routinedaten stellt somit der explizite Vergleich der Möglichkeiten beider Datenquellen in Bezug auf die Abbildung patientenrelevanter Faktoren dar.

Die klinischen Erhebungen (Modul 7–10) zeigen, dass Patienten mit Alzheimer/Demenz im Hinblick auf die Medikation mit Antidementiva zu 47 % mit dieser Wirkstoffklasse versorgt sind. Die S3-Leitlinie „Demenz“ empfiehlt für die leichte bis mittelschwere Demenz eine Behandlung mit Acetylcholinesterase-Hemmern als Antidementivum [15], so dass die Behandlung in Teilen nicht leitliniengerecht erfolgt. Anhand der logistischen Regression wird verdeutlicht, dass die Behandlung durch einen Spezialisten die Odds Ratio für die Verschreibung eines Antidementiva signifikant erhöht (OR: 2,5, 95 %-KI: 1,3-4,7). Die Analysen hinsichtlich der Facharztgruppe wären ebenfalls anhand von GKV-Routinedaten zu

erheben gewesen, nicht jedoch der signifikante Einfluss der kognitiven Defizite anhand des Mini-Mental-Status-Tests (MMST; Englisch: MMSE) auf die Verschreibung (OR: 3,8 95%-KI 1,2-12,0 im Vergleich 20-26 Punkte zu 27-30 Punkte) (Modul 7). Weitere Ergebnisse belegen, dass das Kollektiv der Demenzpatienten mit (25 %) und ohne Antipsychotika Differenzen hinsichtlich der vorhandenen komorbiden Agitation aufweist. Der Einsatz von Antipsychotika ist außerdem hinsichtlich des höheren Risikos für die Reduzierung der kognitiven Leistung sowie in Bezug auf eine höhere Sterblichkeitsrate und Herzinfarkttrisiko zu hinterfragen [16] (Modul 8). Darüber hinaus wird mit den Analysen zu den Antidepressiva (Modul 9) signifikante Unterschiede bzgl. der Krankheitsschwere zwischen den Demenz-Patienten mit und ohne Antidepressiva-Verordnung nachgewiesen. Zudem ist der Einsatz von Benzodiazepinen als Wirkstoff mit u.a. angstlösenden und beruhigenden Eigenschaften insgesamt geringer als bei den anderen Wirkstoffen der Module 7 bis 9 (12,4 %; andere Wirkstoffklassen 25–47 %). Dies ist konsistent zu der Tatsache, dass der Wirkstoff nicht für die Indikation Demenz vorgeschrieben ist und es darüber hinaus unerwünschte Wirkungen wie Abhängigkeiten oder Missbrauch geben kann und somit eine möglichst vorsichtige und leitliniengerechte Medikation maßgeblich ist [17] (Modul 10). Kernaussage für die Verbesserung der Versorgung ist dementsprechend die weitere Überprüfung einer möglichen Unter-, Über- und Fehlversorgung der Patienten mit von Leitlinien benannten Medikamenten sowie eine weitere Leitliniensensibilisierung bei den Leistungserbringern.

3 Beantwortung der Forschungsfragen und Ausblick

Die in der vorliegenden kumulativen Dissertation eingebrachten Module leisten einen wesentlichen Beitrag zur Generierung ökonomischer und versorgungsspezifischer Evidenz in indikations- (ADHS, Alzheimer etc.) und programmbezogenen Versorgungsbereichen (HzV-Verträge) mithilfe der Analyse von GKV-Routinedaten. Die einzelnen Module liefern einen Einblick in die Relevanz der Beantwortung von Versorgungsforschungsfragen und ermöglichen eine Diskussion der Evidenz von GKV-Routinedaten im Vergleich zu klinischen Studien, die es hinsichtlich der Limitationen und Forschungsfragen im Folgenden zu beantworten gilt:

1. *Inwiefern haben sich die Relevanz und die Qualität der GKV-Routinedatenanalysen in der letzten Dekade erhöht?*

Vorliegende Publikationen (Modul 1 und 2) zeigen, dass GKV-Routinedaten über eine steigende Bedeutung für die Versorgungsforschung verfügen und in den letzten zehn Jahren eine methodische Weiterentwicklung von rein deskriptiven Auswertungen hin zu komplexen Methoden wie multivariaten Regressionen stattgefunden hat. Eine weitere Entwicklung des bestehenden DIMDI-Datenpools erweist sich als notwendig, um die Qualität und

Nutzungsmöglichkeit anderer Länder wie z.B. Kanada zu erreichen, wo eine Datenverknüpfung über die Versicherungsarten hinweg möglich ist. Die gesundheitspolitischen Entscheidungsträger sollten einen gleichberechtigten Datenzugang hinsichtlich Antragsbearbeitung und Analysen für alle Zugangsberechtigten (überwiegend Forschungsinstitute) sicherstellen. Darüber hinaus sollte der Variablenumfang (z.B. OPS-Codes, Aufnahme datum im stationären Sektor sowie weitere Sektoren der Rehabilitation und Arbeitsunfähigkeit) der Versorgungsdaten des DIMDI unter Wahrung des Datenschutzes erweitert werden. Die Anpassung an das mögliche Maß von GKV-Routinedaten eröffnet zudem die Möglichkeit weitergehende Forschungsfragen zu beantworten. Dies erhöht nicht nur die Eignung, sondern vergrößert überdies den Beitrag der GKV-Routinedaten für die Versorgungsforschung insgesamt. Ein derartig vollumfassender Datensatz ermöglicht Aussagen für die gesamte deutsche gesetzlich versicherte Bevölkerung ohne eine Standardisierung.

2. Sind GKV-Routinedatenanalysen im Hinblick auf indikations- und versorgungsprogrammspezifische Fragestellungen eine valide Grundlage für gesundheitspolitische Entscheidungsprozesse?

Die Analysen auf Grundlage dieser Datenquelle eignen sich dazu, indikationsspezifische Behandlungen und Kosten zu identifizieren sowie den Nutzen von strukturierten Behandlungs- und Versorgungsprogrammen mithilfe von quasi-experimentellen Studiendesigns abzubilden, da sie die reale Abrechnungssicht der Krankenkassen darstellen. Sie sind somit trotz ihrer Limitationen, wie z.B. der fehlenden Abbildbarkeit der Krankheitsschwere (es bestehen Ausnahmen wie z.B. bzgl. der Herzinsuffizienz), als wichtige Ergänzung zu klinischen Studien im Rahmen der Versorgungsforschung zu betrachten. Weiterhin stellen sie gesundheitspolitischen Entscheidungsträgern Implikationen für die Steuerung des Gesundheitssystems z.B. im Bereich des Gatekeeping-Systems zur Verfügung. Die vorliegende Dissertation zeigt dennoch auch, dass sich eine hohe methodische Kompetenz, wie z.B. im Hinblick auf Imputationsverfahren, als notwendig erweist, da die Ergebnisse wesentlich von der Wahl der Methode beeinflusst werden können.

Speziell auf die hier untersuchten Module bezüglich ADHS ergeben sich Herausforderungen der Abbildbarkeit der Versorgungsrealität bei der Zuordnung der multimodalen Therapie auf die Patienten im Kontext der Leitlinienempfehlung, da die Heilmittelpositionsnummern keine Anwendungsgebiete dokumentieren. Dies konterkariert den Beitrag der GKV-Routinedaten. Es ist nicht eindeutig zu bestimmen, ob die Ergotherapie aus einem anderen Grund als der ADHS-Erkrankung begonnen wird. Die Approximation über einen inkrementellen Kontrollgruppenansatz mildert diese Limitation jedoch ab. Ein Mehrwert ergibt sich daraus,

dass die detaillierten Ergebnisse (hier: nach Alter und Geschlecht) in steigendem Umfang als Inputfaktoren für Modellierungsstudien dienen können, was zu einer wachsenden Bedeutung dieser Datenquelle führt und die Entscheidungsgrundlage erweitert wird. Im Rahmen von Modellierungsstudien ist ein umfassender Detaillierungsgrad der Routinedatenstudien eine wesentliche Bedingung für eine hohe Güte der Modellierung.

Darüber hinaus umfasst die Datenlieferung bei GKV-Routinedaten in der Regel vier Beobachtungsjahre. Dies führt zu einer Überschätzung der Inzidenz bezüglich Modul 4, sodass eingeschränkt von der Inzidenz im Beobachtungszeitraum gesprochen werden muss. Abbas et al. (2012) stellen diesbezüglich fest, dass ein Bereinigungszeitraum von nur einem Jahr bei einer chronischen Erkrankung zu einer Inzidenzüberschätzung von bis zu 40 % führt (gegenüber einem „Goldstandard“ von 8 Jahren) [18]. Hier liegen Nachteile in Bezug auf GKV-Routinedaten im Vergleich zu längerfristigen Kohortenstudien. Vorteile bezüglich dieses Moduls bestehen insbesondere in der sektorenübergreifenden Betrachtung der einzelnen Patienten. Informationen über die Leistungsanspruchnahme der Medikation sowie Ergotherapie lassen sich somit im Kontext der entstehenden Kosten ganzheitlich ermitteln.

Einschränkend hinsichtlich der Determinanten für ADHS (Modul 5) ist zu konstatieren, dass etwa das Vorhandensein von psychiatrischen Diagnosen der Eltern noch keine ausreichende Approximation einer genetischen Disposition darstellt. Darüber hinaus ist die Zuordnung von Elternteil und Kind aus GKV-Routinedaten nicht immer möglich und es ergeben sich fehlende Werte, sodass der Einsatz multivariater Imputationsverfahren notwendig ist. Die Eignung dieser Verfahren ist im Vergleich zu anderen Vorgehensweisen mit fehlenden Werten zu eruieren. Die relative Effizienz eines multivariaten Imputationsverfahrens ist dennoch auch bei einem großen Anteil fehlender Werte bei häufiger Durchführung der Imputation hoch. Dies liegt darin begründet, dass der Stichprobenumfang bei GKV-Routinedatenanalysen in Relation zu klinischen Erhebungen hoch ist und somit auch bei einem wesentlichen Anteil fehlender Werte ein ausreichendes Kollektiv für die Schätzungen der Imputation verbleibt.

Darüber hinaus ist anhand der GKV-Routinedaten nicht eindeutig festzustellen, ob eine Behandlung bzw. ein Versorgungsprogramm (HzV) (Modul 6) bedarfsgerecht angewendet wird. Arztseitige Faktoren wie etwa die Auswirkung von Qualitätszirkeln auf das Versorgungsgeschehen lassen sich anhand von GKV-Routinedaten nicht quantifizieren. Spill-Over-Effekte können in diesem Zusammenhang einen Einfluss ausüben: Es ist zu vermuten, dass auch nicht in einen Vertrag der HzV eingeschriebene Versicherte einen Nutzen von der Qualifizierung der an der HzV teilnehmenden Ärzte haben. Somit liegt der gesellschaftliche Gesamtnutzen möglicherweise höher, als dies mit einer GKV-Routinedatenanalyse dargestellt werden kann.

Das Wissen um die benannten Faktoren ist somit in den Entscheidungsprozess der gesundheitspolitischen Verantwortlichen einzubeziehen. Die Aussagekraft von GKV-Routinedatenanalysen hängt in diesem Kontext auch von der Wahl der Methodik und der zugrundeliegenden Annahmen ab.

3. *Welchen Beitrag leisten GKV-Routinedaten im Vergleich zu klinischen Studien sowie Befragungen und wie können die Vorteile der Forschungsrichtungen sinnvoll zusammengeführt werden?*

Über die Aspekte im vorherigen Abschnitt hinaus können GKV-Routinedaten auch für die Beantwortung explizit klinischer Fragestellungen geeignet sein. So sind etwa facharztbezogene Analysen zu dem Einsatz von Bildgebungsverfahren bei Patienten mit Schädelhirntrauma oder Untersuchungen zu Indikationen mit geringer Inzidenz und Prävalenz wie der Ureterabgangsstenose bei Kindern möglich (eigene Analysen; nicht Gegenstand dieser Dissertation). Dies gilt, sofern die primären Endpunkte über GKV-Routinedaten abbildbar sind (z.B. Verweildauer) und für Confounder kontrolliert werden kann

Zusammenfassend aus der Beantwortung der vorherigen Fragestellung lässt sich jedoch feststellen, dass GKV-Routinedaten allein nicht ausreichen, um eine vollumfassende Evidenz für die Versorgungsforschung zu generieren. Dennoch ergeben sich auch aus Modul 7 bis 10 für die durchgeführten klinischen Erhebungen spezifische Limitationen. Die Limitationen der klinischen Analysen beziehen sich darauf, dass es sich um regional begrenzte Rekrutierungen handelt und somit keine allgemein gültigen Aussagen getroffen werden können. Zudem kann aufgrund der geringeren Anzahl der Patienten nicht klar abgegrenzt werden, ob bei den statistisch nicht signifikanten Variablen die Stichprobe zu gering war, da die Patientenzahl der Powerkalkulation nicht erreicht werden konnte. Darüber hinaus herrscht im Gegensatz zu GKV-Routinedatenanalysen die Gefahr eines Selektionsbias (schwer erkrankte Patienten haben große Herausforderungen bei der Studienteilnahme, wenn sie bspw. bettlägerig sind) sowie eines Recall-Bias hinsichtlich der Erinnerung an erfolgte Arzneimittelverschreibungen.

Somit ist es zielführend, einen integrativen Ansatz durch die Verknüpfung von GKV-Routinedaten mit Befragungsdaten in Form von „Data-Linkage“ anzustreben, um Kosten und Nutzenparameter vollständig zu erfassen. Durch eine direkte Verknüpfung mit klinischen Daten oder öffentlichen Datenbanken (wie bspw. dem INKAR-Datensatz) kann das Spektrum der verfügbaren Variablen deutlich erweitert werden. Aussagen aus Abrechnungsdaten ließen sich z.B. mit Indikatoren zur Krankheitsschwere unter Wahrung des Datenschutzes verknüpfen, die zuvor nur approximiert werden konnten.

In Zukunft wird die Digitalisierung die Möglichkeiten erweitern, medizinische Daten umfassend direkt mit Abrechnungsdaten der Krankenkassen sowie anderer Dateneigner zu verknüpfen. Auch hier sind Rahmenbedingungen wie in anderen Ländern wie USA oder Kanada zu schaffen und Voraussetzungen für übergreifende Sozialversicherungsnummer die Verknüpfung von Daten anzustreben. Überdies ist für diese Auswertungen ein ausreichender Datenschutz zu gewährleisten und mit dem gesellschaftlichen Nutzen abzuwägen.

4 Literaturverzeichnis

1. Gesundheitsberichterstattung des Bundes: Gesundheitsausgaben in Deutschland als Anteil am BIP und in Mio. € (absolut und je Einwohner). URL: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu/&p_aid=3&p_aid=14862399&nummer=522&p_sprache=D&p_indsp=-&p_aid=39913065 [Stand: 01.03.2018].
2. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (Hrsg.): Der Innovationsfonds und der Innovationsausschuss beim Gemeinsamen Bundesausschuss. URL: <https://innovationsfonds.g-ba.de/> [Stand: 01.03.2018].
3. Swart E, Gothe H, Geyer S, Jaunzeme J, Maier B, Grobe T, Ihle P: Gute Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS): Leitlinien und Empfehlungen. *Gesundheitswesen* 2015; 77(02):120–126.
4. Swart E, Bitzer E, Gothe H, Harling M, Hoffmann F, Horenkamp-Sonntag D, Maier B, March S, Petzold T, Röhrig R, Rommel A, Schink T, Wagner C, Wobbe S, Schmitt J: STandardisierte BerichtsROutine für Sekundärdaten Analysen (STROSA) – ein konsentierter Berichtsstandard für Deutschland, Version 2. *Gesundheitswesen* 2016; 78(S 01):e145-e160.
5. Neubauer S, Zeidler J, Lange A, Graf von der Schulenburg J-M: Prozessorientierter Leitfaden für die Analyse und Nutzung von Routinedaten der Gesetzlichen Krankenversicherung. Baden Baden: Nomos Verlag 2017.
6. Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Informationssystem Versorgungsdaten (Datentransparenz). URL: <http://www.dimdi.de/static/de/versorgungsdaten/index.htm> [Stand: 01.03.2018].
7. Gemeinsamer Bundesausschuss (G-BA) (Hrsg.) Verfahrensordnung in der Fassung vom 18. Dezember 2008; zuletzt geändert am 20. April 2017, veröffentlicht im Bundesanzeiger BAnz AT 01.03.2018 B2, in Kraft getreten am 2. März 2018.
8. Bachmann CJ, Philipsen A, Hoffmann F: ADHD in Germany: Trends in Diagnosis and Pharmacotherapy. *Deutsches Ärzteblatt international* 2017; 114(9):141–148.
9. Biederman J, Petty CR, Evans M, Small J, Faraone S: How persistent is ADHD? A controlled 10-year follow-up study of boys with ADHD. *Psychiatry Res.* 2010; 177(3): 299–304.

10. Deutscher Bundestag (Hrsg.): *Koordination und Integration. Gesundheitsversorgung in einer Gesellschaft des längeren Lebens*. Bonn: Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen; 2009.
11. Ganzeboom, HBG., de Graaf, PM Treiman DJ: A standard international socio-economic index of occupational status. *Social science research: a quarterly journal of social science methodology and quantitative research*; 1992.
12. Fünftes Buch Sozialgesetzbuch – Gesetzliche Krankenversicherung –: § 73b Hausarztzentrierte Versorgung. Neue gesetzliche Grundlage mit dem GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetz – GKV-WSG v. 26.3.2007 (BGBl. I S. 378), in der Fassung aufgrund des Gesetzes zur Stärkung der Heil- und Hilfsmittelversorgung (Heil- und Hilfsmittelversorgungsgesetz) vom 04.04.2017 (BGBl. I S. 778), in Kraft getreten am 11.04.2017.
13. Krause U: *Zwischen Wunsch und Wirklichkeit - Hausarztmodelle in Deutschland: Nutzerorientierung, Grundlagen und Umsetzung*. Bremen: Staats- und Universitätsbibliothek Bremen; 2010.
14. Blacker D, Albert MS, Bassett SS, Go RC, Harrell LE, Folstein MF: Reliability and validity of NINCDS-ADRDA criteria for Alzheimer's disease. The National Institute of Mental Health Genetics Initiative. *Archives of neurology* 1994; 51(12):1198–1204.
15. Deutsche Gesellschaft für Neurologie. S3-Leitlinie Demenzen. Berlin: Springer Berlin; Springer; 2017.
16. Maust DT, Kim HM, Seyfried LS, Chiang C, Kavanagh J, Schneider LS, Kales HC: Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm. *JAMA Psychiatry* 2015; 72(5): 438-445.
17. Konopka A, Wysiecka JP, Samochowiec J: Chapter 32 – Benzodiazepine Misuse and Addiction. Risk Factors and Adverse Behavioral Aspects. *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse* 2016. Volume 3 General Processes and Mechanisms, Prescription Medications, Caffeine and Areca, Polydrug Misuse, Emerging Addictions and Non-Drug Addictions: 327-333.
18. Abbas S, Ihle P, Köster I, Schubert I: Estimation of Disease Incidence in Claims Data Dependent on the Length of Follow-Up: A Methodological Approach. *Health Serv Res* 2012; 47(2):746–755.

5 Module der kumulativen Dissertation

Modul 1:

Kreis K / Neubauer S / Klora M / Lange A / Zeidler J:

Status and perspectives of claims data analyses in Germany - A systematic review. Health Policy 2016; 120(2): 213-226.

Modul 2:

Neubauer S / Kreis K / Klora M / Zeidler J:

Access, use, and challenges of claims data analyses in Germany. The European Journal of Health Economics 2016; 18(5): 533-536.

Modul 3:

Klora M / Zeidler J / Lublow D / Linder R / Verheyen F / Graf von der Schulenburg JM:

Alters- und geschlechtsspezifische Kosten sowie die Versorgung mit medikamentösen Therapien von ADHS-Patienten. Das Gesundheitswesen 2015; 78(7): e23-e29.

Modul 4:

Klora M / Zeidler J / Linder R / Verheyen F / Graf von der Schulenburg JM:

Costs and treatment patterns of incident ADHD patients - a comparative analysis before and after the initial diagnosis -.Health Economics Review 2015; 5:40; doi: 10.1186/s13561-015-0078-y.

Modul 5:

Klora M / Zeidler J / Linder R / Kis B / Heßmann P / Verheyen F / Graf von der Schulenburg JM:

Determinanten für die Diagnosestellung eines ADHS –Eine Analyse anhand von GKV-Routinedaten. Fortschritte der Neurologie – Psychiatrie 2018; doi: 10.1055/s-0043-124591.

Modul 6:

Klora M / Zeidler J / May M / Raabe N / Graf von der Schulenburg JM:

Evaluation der hausarztzentrierten Versorgung in Deutschland anhand von GKV-Routinedaten der AOK Rheinland/Hamburg. Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen (ZEFQ) 2017; 120: 21-30.

Modul 7:

Hessmann P / Dodel R / Baum E / Müller MJ / Paschke G / Kis B / Zeidler J / Klora M / Reese J-P / Balzer-Geldsetzer M:

Use of antimentia drugs in German patients with Alzheimer's disease. *International Clinical Psychopharmacology* 2018; 33(2):103-110; doi: 10.1097/YIC.0000000000000205; <https://journals.lww.com/intclinpsychopharm/pages/default.aspx>.

Modul 8:

Hessmann P / Dodel R / Baum E / Müller MJ / Paschke G / Kis B / Zeidler J / Klora M / Reese J-P / Balzer-Geldsetzer M:

Antipsychotic treatment of community-dwelling and institutionalised patients with dementia in Germany. *International Journal of Psychiatry in Clinical Practice* 2018; 22(3):232-239 <https://doi.org/10.1080/13651501.2017.1414269> (Epub 2017).

Modul 9:

Hessmann P / Dodel R / Baum E / Müller MJ / Paschke G / Kis B / Zeidler J / Klora M / Reese J-P / Balzer-Geldsetzer M:

Antidepressant medication in a German cohort of patients with Alzheimer's disease. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics* 2018;56(3):101-112. doi: 10.5414/CP203121.

Modul 10:

Hessmann P / Dodel R / Baum E / Müller MJ / Paschke G / Kis B / Zeidler J / Klora M / Reese J-P / Balzer-Geldsetzer M:

Prescription of Benzodiazepines and Related Drugs in Patients with Mild Cognitive Deficits and Alzheimer's Disease. *Pharmacopsychiatry* 2018; <https://doi.org/10.1055/s-0044-100523>.

Modul 1

Status and perspectives of claims data analyses in Germany - A systematic review

Kreis, Kristine
Neubauer, Sarah
Klora, Mike
Lange, Ansgar
Zeidler, Jan

Health Policy 2016; 120(2): 213-226.



ELSEVIER

Contents lists available at ScienceDirect

Health Policy

journal homepage: www.elsevier.com/locate/healthpol

Status and perspectives of claims data analyses in Germany—A systematic review



Kristine Kreis*, Sarah Neubauer, Mike Klor, Ansgar Lange, Jan Zeidler

Leibniz University Hannover, Center for Health Economics Research Hannover (CHERH), Otto-Brenner-Str. 1, 30159 Hannover, Germany

ARTICLE INFO

Article history:

Received 6 July 2015

Received in revised form 4 January 2016

Accepted 7 January 2016

Keywords:

Claims data analysis

Administrative data

Health services research

Germany

Statutory health insurance

Data source

ABSTRACT

Background: The aim of this article is to evaluate the status, development, and perspectives of German claims data analyses in the international and health political context.

Methods: We conducted a comprehensive literature search in PubMed, Scopus, and DIMDI to identify empirical and methodological articles focusing on health insurance claims data studies published between 2000 and 2014. Inclusion criteria were (1) English/German full text articles or chapters in edited books that (2) focused on the claims data of statutory health insurance funds.

Findings: In total, 435 articles were included. Over time, the number of claims data studies has increased strongly and the frequency of policy-relevant research types increased. Along with the historical improvement path of claims data in Germany, we observed a rising percentage of international publications and an increase in the average quality of publications. In contrast to the US or Canada where comprehensive databases have been established, the most common data source in this search was data from a single SHI fund, while databases were rarely used.

Conclusions: Claims data are an important source of information for healthcare stakeholders, and their use for research purposes has further increased during recent years in Germany. Despite its potential in optimising the health system, we found a lack of German comprehensive all-payer claims databases compared to the US and Canada.

© 2016 Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

1. Introduction

Claims data research has a long history in Germany and worldwide. For example, in North America, claims data were analysed since the early 1980s. The United States (US) were one of the first countries to initiate claims data analyses, for instance, by utilising drug data, for research purposes and health-related political decisions [1]. In addition, in Canada, administrative healthcare

utilisation databases were used to support health policy development and the evaluation of health service delivery and quality [2]. As opposed to North America, claims data in Europe have been involved in health-related political decisions more recently. In Germany, this development started with the implementation of the Social Security Code (§ 299 SGB V) in 1988, the legal basis for statutory health insurance (SHI) funds to collect and process data as well as use them (e.g. for quality assurance) [3]. The law states that healthcare providers are committed to transmit all data on services to the SHI funds.

The development of claims data analyses can directly be linked to the historical evolution of the German healthcare system. With the introduction of the electronic health insurance card in 1995, every claim could be matched to

* Corresponding author. Tel.: +49 511 762 17998;

fax: +49 511 762 5081.

E-mail addresses: kjk@cherh.de (K. Kreis), sn@cherh.de (S. Neubauer), mk@cherh.de (M. Klor), al@cherh.de (A. Lange), jz@cherh.de (J. Zeidler).

the insured person individually [4]. In 1997, additional data on drug prescriptions from pharmacies were added to the databases of health insurance funds. Since 2003, data on remedies (e.g. physiotherapy) and medical aids (e.g. wheelchairs) [5] as well as on rehabilitation [6] are available in the data warehouse of the SHI funds. Before 2004, mainly information on drugs, hospitalisation, incapacity for work, sick leave payments, and demographic of insurance holders existed in German claims data [5]. However, since 2004, all resident physicians have been obliged to transmit claims data to the responsible fund via the regional Associations of Statutory Health Insurance Physicians (ASHIP), as this information is an important part of the calculation of risk structure compensation (Risikostrukturausgleich—RSA). However, general coding guidelines did not exist then. A significant development that contributed to improving the claims data research in Germany was the introduction of the DRG-system in 2005, after which extended data for inpatient care became available (from 2007) [7]. This, in turn, increased the number of diagnoses, and some researchers observed upcoding in the DRG system [8,9]. Since the introduction of RSA and the subsequent implementation of the morbidity-oriented RSA scheme in 2009, electronic data transmission has been increasingly used and physicians were obligated to code diagnoses [10–12]. Nevertheless, claims data are a valuable source of information and comprise cross-sector contacts between the insured and the healthcare system, as compared to medical records [13].

In Germany, nationwide claims data were not available in the past due to the broad number of individual SHI funds, which claims data only consist of information for their specific insured persons. In the US, developments towards an all-payer claims database (APCD) (i.e. aggregation of claims data from different SHI funds) had already started in 2000 [14]. It was only approximately 15 years later that the German Institute of Medical Documentation and Information (DIMDI) offered access to comprehensive aggregated SHI claims data based on morbidity-oriented RSA [15]. The reason for this is that not all SHI funds operate nationwide, and have the same compositions of insured persons, because it was only since 1996 that they started to have a free choice among the individual 124 SHI funds [16,17]. In contrast, the DIMDI data pool provides comprehensive data access to all SHI funds, including individual data for 86% of the German population who are covered by the SHI [18]. Access to the DIMDI data pool is regulated by the German Social Security Code (§§ 303a to 303e SGB V) and depends on the type of institution and intended use. SHI funds, the Federal Joint Committee (G-BA), representations of patients and service providers at the national/federal level, and institutions for research and healthcare reporting are among the institutions that have legal access to these data. However, it is not open for commercial use [19]. The introduction of the DIMDI data pool is a first step towards greater transparency regarding the real-life healthcare provisions in Germany. Its advantages include providing comprehensive and thus representative evaluations for all publicly insured, analysis options for service providers, a single point of contact, and ways of calculating treatment prevalence.

Prior to the introduction of the DIMDI data pool, scientific institutions had to cooperate with the individual SHI funds to get access to data and to initiate health services-related research projects. Consequently, the SHI funds were mostly, but not always, the main option for accessing scientific analyses of claims data. This development is important because claims data are becoming an increasingly important source of information for healthcare stakeholders, researchers, and policy decision makers. As a form of secondary data, in the following we refer to claims data which belong to the category of administrative data and are primarily collected for billing and reimbursement purposes. As it is acquired directly from healthcare providers, this data source could reflect real-life healthcare provisions. This data source has previously been used, for instance, for health services research [20], epidemiology studies [21], and health economic studies [22,23], and also as an input factor for modelling studies [24]. Moreover, the American National Association of Health Data Organizations emphasised that publically available claims data are an important source of information for all stakeholders making (rational) allocation decisions [14]. As Germany is one of the largest healthcare systems in the world, not only German researchers are using this data source. The RAND study is an example for international usage of German claims data [25]. In addition, international cooperation between German and foreign researchers can be found [26,27].

Therefore, claims data analyses could contribute to increasing transparency, efficiency, and thus high performing health systems [28], and could be a source to evaluate the effects of healthcare reforms and health policy changes, such as the introduction of gate-keeping [29,30], and disease management programmes (DMPs) [31–33]. Despite its historical development, little is known about the number, quality, type, and content of claims data research. In the international context, published articles using claims databases have already been reviewed (i.e. Canadian databases [2]), but in Germany, only Hoffmann [34] evaluated the use of German claims data on statutory and private health insurance, undertaking a systematic search for relevant articles published between 1998 and 2007. The review shows an increasing trend in the number of studies dealing with claims data over time. Based on 70 identified publications, the author showed that more than 50% of all the identified articles had been published within the final two years of the observation period. However, the author focused only on medications-related claims data, and his search was limited to articles published until 2007.

In sum, claims data present a powerful source of information regarding various aspects of the healthcare system. Therefore, the aim of this study is to evaluate the number, quality, type, and content of German SHI claims data for scientific purposes, health policy development, and evaluation of health service delivery and quality by presenting the findings from a comprehensive systematic literature search covering the period from 2000 to 2014. In this study, we focus only on the SHI because statutory schemes are the major source of healthcare financing. In detail, this study reflects the development of claims data analysis over time, analyses the improvement path of claims data research in Germany, discusses the methodological and conceptual

characteristics of the included studies, and reports the standards and limitations compared to international databases, which are important to consider when working with claims data.

2. Materials and methods

2.1. Data sources and search strategy

We conducted a comprehensive systematic literature search of the electronic databases of PubMed, Scopus, and DIMDI following the methods recommended by the PRISMA guidelines [35]. All searches within titles, keywords, and abstracts covered the period from 2000 to 2014. Only articles written in German or English were included.

The following search terms were used: 'claims data?' OR 'administrative data?' OR 'routine data?' OR 'secondary data?' OR 'Abrechnungsdaten?' OR 'Routinedaten?' OR 'GKV-?Daten?' OR 'Sekundärdaten?'. These terms were combined with AND using the keywords 'German?' OR 'Deutsch?' to limit the results to German claims data. '?' was used to represent any number of characters.

The literature search of PubMed and Scopus included only English keywords and this was performed in January 2015. Further, this was limited to articles published between 2000 and 2014. To generate a broad range of publications, we also performed a further systematic search in MEDLINE, BIOSIS Previews, EMBASE (Alert), gms, and SciSearch of DIMDI in February 2015 using both English and German keywords.

2.2. Inclusion and exclusion criteria

To be included in this review, publications had to be presented as full text articles or chapters in edited books. Moreover, studies had to meet at least one of the following criteria. First, we included studies that analysed data on one or more German SHI funds, the ASHIP, and/or claims databases (using SHI data) (empirical publications). Second, we included articles that presented an overview and/or reported on conceptual or methodological approaches in German SHI claims data studies (methodological publications).

Thus, we excluded studies that did not focus on German SHI data (empirical and/or methodological), and/or were presented only as conference proceedings, abstracts, letters, editorials, commentaries, posters, oral presentations, or grey literature (e.g. periodical reports of SHI funds). We did not limit the research strategy to specific outcomes or research questions. In addition, we conducted a manual search to include studies not identified by the automated search.

2.3. Organisation of results

All titles, abstracts, and full text articles were screened independently by two researchers using the inclusion and exclusion criteria. Disagreements were settled through discussion. If the title or abstract did not provide adequate information to meet the inclusion or exclusion criteria, the full text was additionally screened.

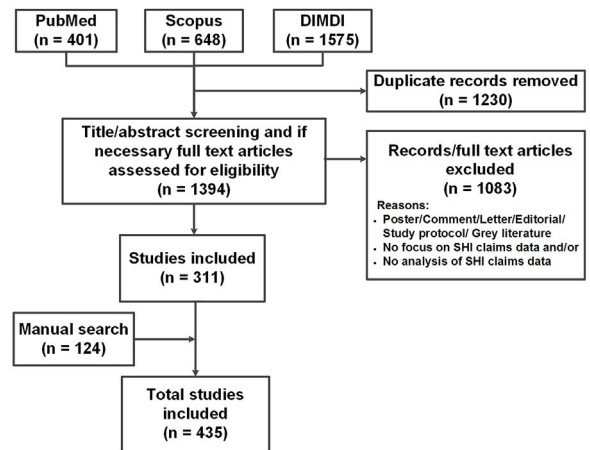


Fig. 1. Selection process of studies.

Studies meeting the inclusion criteria were clustered into three groups depending on the type of paper: empirical, methodological, and empirical–methodological. The same two researchers independently collected relevant information on each included article depending on the type of paper. The first group included papers analysing claims data on SHI funds for research purposes. The second group focused on articles describing, examining, and comparing conceptual approaches in a theoretical context without analysing the data. The third group was a mixture of the preceding groups as it contained publications that primarily addressed methodological issues based on data analysis.

The review focused on three specific areas: publication characteristics (e.g. year and journal), database characteristics (e.g. data sources) and study characteristics (e.g. research type), as well as the topic. Moreover, as German claims data have developed strongly in the past two decades, within the specific areas we also examined the trend of the selected characteristics (e.g. international publications, quality of scientific contributions) over time.

We assessed the quality of the publications based on the rank of the corresponding journal in which the article has been published. For every journal article, we extracted the indicator of the corresponding journal and publication year from the portal of the SCImago Journal & Country Rank (SJR) [36].

Relevant information on the publication characteristics was abstracted for all the included studies. As methodological publications under our definition do not analyse data, information on the study and database characteristics was only collected for empirical and empirical–methodological publications. However, the topic of empirical–methodological and methodological publications was reported.

3. Results

As illustrated in Fig. 1, the initial search returned 2624 records from the PubMed, Scopus, and DIMDI databases, including duplicate articles because of parallel searches. After removing the duplicates, the remaining 1394 records

Table 1
Publication characteristics of all the included articles ($n = 435$).

Language		
German	249	57.2%
English	186	42.8%
Publication format		
Full text publication	390	89.7%
Chapter in an edited book	45	10.3%
Journal		
<i>Gesundheitswesen</i>	46	11.8%
<i>Bundesgesundheitsbl</i>	28	7.2%
<i>Pharmacoepidemiol Drug Saf</i>	19	4.9%
<i>Dtsch Med Wochenschr</i>	14	3.6%
<i>Dtsch Arztebl Int</i>	12	3.1%
<i>Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes</i>	11	2.8%
<i>Z Gerontol Geriatr</i>	11	2.8%
<i>Gesundh ökon Qual manag</i>	10	2.6%
<i>Dtsch Arztebl</i>	8	2.1%
<i>Eur J Clin Pharmacol</i>	8	2.1%
<i>BMC Health Serv Res</i>	6	1.5%
<i>Eur J Health Econ</i>	6	1.5%
<i>PLoS ONE</i>	6	1.5%
<i>Schmerz</i>	6	1.5%
<i>GMS Med Inform Biom Epidemiol</i>	5	1.3%
<i>Health Policy</i>	5	1.3%
<i>Z Allg Med</i>	5	1.3%
<i>Z Rheumatol</i>	5	1.3%
Others ^a	179	45.8%
Book		
Swart, Ihle, Gothe, Matusiewicz, editors (2014): Routinedaten im Gesundheitswesen	25	55.6%
Swart, Ihle, editors (2005): Routinedaten im Gesundheitswesen	17	37.8%
Others ^b	3	6.7%

^a Journals between one and four relevant articles each.

^b Books with one relevant article each.

were screened for eligibility. In sum, we identified 311 articles meeting the inclusion criteria. We conducted an additional manual search identifying 124 articles, mainly methodological articles derived from edited books. Thus, 435 studies were included in this review.

3.1. Publication characteristics

A total of 282 (64.8%; Supplement A 1–282) articles were categorised as empirical, 94 (21.6%; Supplement A 283–376) as methodological, and 59 (13.6%; Supplement A 377–435) as empirical–methodological. As shown in Fig. 2, during 2000–2014, the number of publications dealing with claims data on SHIs increased significantly. Almost half (47.4%) of the identified articles were published during 2012–2014. No publication was identified for the year 2001.

Table 1 summarises the publication characteristics of all the included articles. Over half of the studies (57.2%) were written in German. Almost 90% were full text publications in journals, while 10% were published in edited books. Over 90% of all the chapters in edited books addressed methodological issues.

The full text publications were published in 144 journals, ranging from 1 to 46 articles per journal. The most common journal was *Gesundheitswesen* (11.8%), followed by *Bundesgesundheitsbl* (7.2%), and *Pharmacoepidemiol Drug*

Saf (4.9%). Over 90% of the included chapters were published in two single books. The time lag of publication, measured as the difference between the publication year and last year of data used, ranged from 0 to 12 years with a median of four years.

Regarding the international development of claims data research, Fig. 3 shows that up to and inclusive of 2010, between 30% and 50% of the empirical and empirical–methodological publications were written in English. However, since 2011, the number of international publications increased slightly over the years up to nearly 70%.

Moreover, in general, our analysis showed a continuous upward trend in the average SJR factor from 2000 to 2014 with a peak in 2005, that is, over time, empirical and methodological articles have been published in higher-ranked journals. This might be an indicator of an increased quality of publications based on German SHI claims data over time (Fig. 4).

3.2. Study and database characteristics

Table 2 provides an overview of the study and database characteristics of empirical and empirical–methodological publications. Between 2000 and 2014, almost half of the empirical and empirical–methodological studies analysed the prevalence/incidence of medical indications or therapies/medications. The remaining studies were almost equally distributed between the analysis of healthcare structures, cost analysis/cost comparison, and intervention and evaluation studies.

Regarding the development of research types over time, our analysis showed in general, an increased frequency of publications dealing with interventions/evaluations or healthcare structures from 2000 to 2014, although there was much variation (Fig. 5). The main topic of most intervention/evaluation studies was the assessment of the benefit or efficiency of different healthcare models, which aim at improving the treatment of patients by, for instance, promoting collaboration and coordination between different healthcare providers and sectors. Identified studies, for instance, dealt with the evaluation of DMPs such as diabetes [37–44], and asthma [45] as well as gate-keeping-centred healthcare (HzV) [29,30,46,47], and programmes of integrated care for selected diseases, such as heart diseases [48], osteoporosis [49], and schizophrenia [50]. Further topics included, for instance, adverse drug effects [51–55], drug interactions [56], as well as adverse effects of medical procedures [57,58].

Studies that analysed healthcare structures, for instance, focused on regional differences in the provision [59] and utilisation [60] of healthcare services as well as their impact on healthcare quality [61,62]. Further topics included the comparison of outpatient and inpatient care [63,64] as well as health policy-related relevant discussions, for instance, concerning the centralisation of breast cancer management [65], volume–outcome-relationship in total hip replacement [66], significance of reimported pharmaceuticals [67] and the steering effects of the implementation of “aut idem” against the background of rebate contracts [68]. Moreover, the measurement of quality

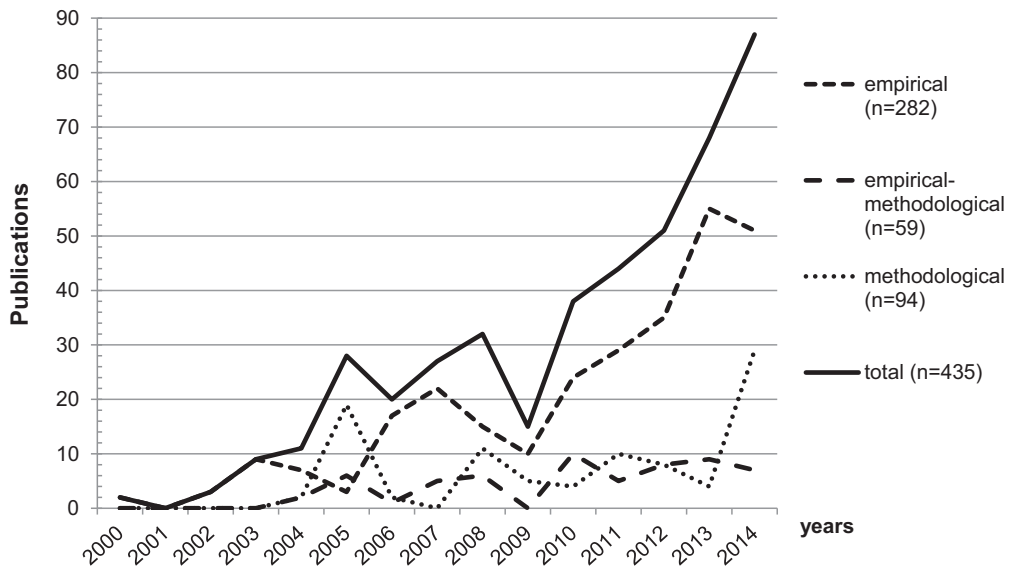


Fig. 2. Frequency of publications dealing with claims data on SHIs over time.

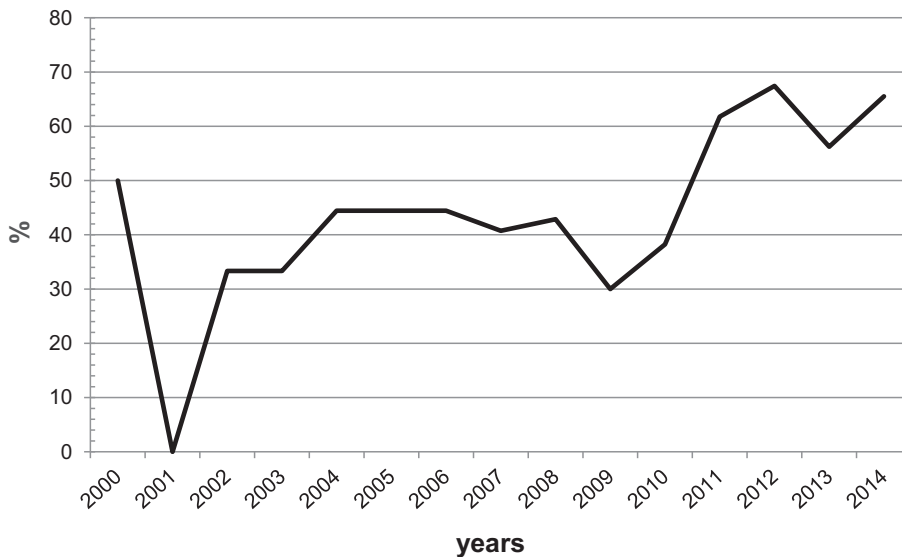


Fig. 3. Percentage of international publications over time (empirical and empirical–methodological publications; $n = 341$).
Note: We identified no publication for the year 2001.

assurance was of importance, as shown by, for instance [69–71].

In observational studies, the eligibility criteria and methods of selecting the study population should be reported to increase the transparency and replicability of the study. Approximately two-thirds of the studies used medical indications (44.0%) or therapies/medications (23.2%) to select the study population, compared with 17.3% using both indication and medication/therapy as inclusion criteria. Moreover, 15.5% used other inclusion criteria (e.g. participation in DMPs) or the whole database was analysed. Of the studies using indication, medication/therapy, or both as inclusion criteria, 75.0% reported the corresponding code (e.g. ICD code for medical

indications, Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC) code for medications). Since 2002, the percentage of publications reporting the corresponding code increased slightly up to nearly 90%, but also varied considerably (Supplement B). Before 2002, either no publication was identified (2001) or other inclusion criteria were used to select the study population (2000).

By far the most frequent data source combination used during 2000–2014 was an individual SHI fund (70.4%), followed by a combination of SHI funds and ASHIs (11.1%), and several SHI funds (8.5%). According to this, only 10.0% of the studies reported analysing data on (a single or several) ASHIs or pooled databases (e.g. the German Pharmacoepidemiological Research Database, GePaRD)

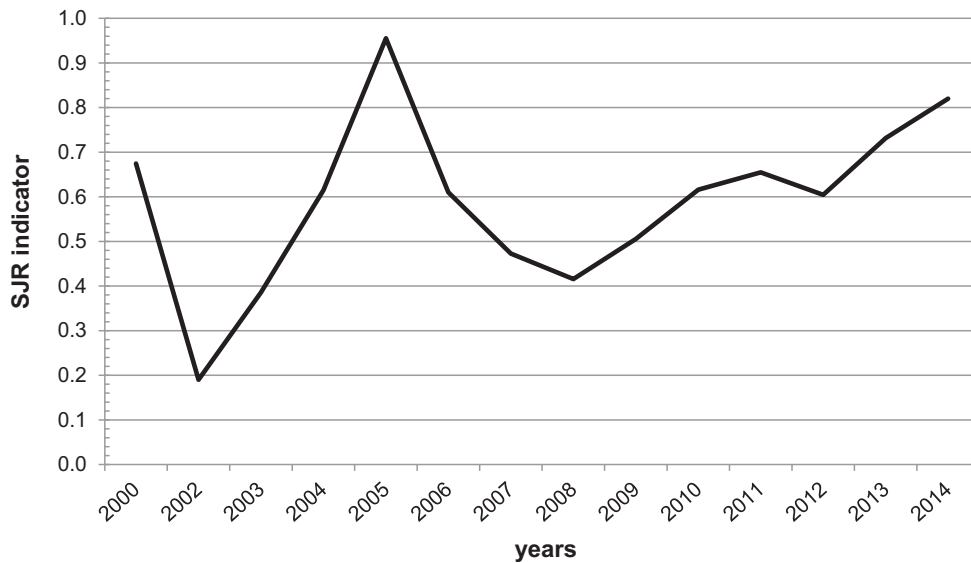


Fig. 4. Average SJR indicator over time (all journal articles with available SJR indicator; $n = 361$).
Note: For 29 out of 390 journal articles (7.4%), no SJR indicator was available.

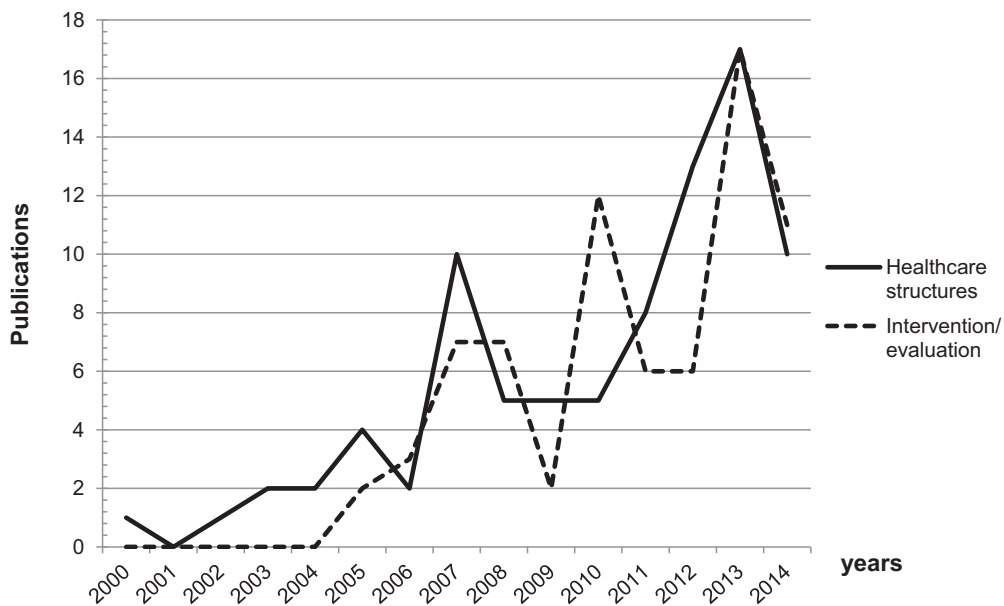


Fig. 5. Frequency of publications dealing with intervention/evaluation and healthcare structures (empirical and empirical–methodological publications; $n = 158$).
Note: Multiple choices possible (maximum of three).

[72]. While ASHIP data are similar to data on SHI funds, the former only comprise outpatient data.

According to this review, claims data from insurance funds were the first and only data source used for scientific purposes from 2000 to 2002 ($n = 5$). In 2003 and 2004, eight studies reported using a combination of claims data from single SHI funds and data on ASHIPs. Since 2005, further claims data sources were used. According to our systematic research, the first study analysing data from a pooled database (i.e. GePaRD) was published in 2008 [73].

Table 2 also presents in detail all the data sources used. As SHI funds differ in the number and composition of insured persons, the choice of data source determines the study population and hence the results. Half of all the studies analysed claims data from only two SHI funds, namely, the 'Allgemeine Ortskrankenkasse (AOK)/WidO' (28.4%) and the 'Barmer (Ersatzkasse), Barmer GEK, Gmünder Ersatzkasse' (21.5%). Additional claims data on SHIs were often derived from 'Techniker Krankenkasse' (11.1%), 'Betriebskrankenkassen' (5.0%), and 'Deutsche

Table 2Study and database characteristics of the empirical ($n=282$) and empirical–methodological ($n=59$) publications.

Research type ^a		
Prevalence/incidence indication	117	23.9%
Prevalence/incidence therapy/medication	117	23.9%
Healthcare structures	85	17.4%
Cost analysis/cost comparison	79	16.1%
Intervention/evaluation	73	14.9%
Other	19	3.9%
Inclusion criteria		
Indication	150	44.0%
Medication/therapy	79	23.2%
Indication and medication/therapy	59	17.3%
Other	53	15.5%
Codes adequately reported		
Yes	216	75.0%
No	72	25.0%
Data source combination		
Single SHI fund	240	70.4%
Several SHI funds	29	8.5%
Single ASHIP	18	5.3%
Several ASHIPs	3	0.9%
Single database	12	3.5%
Several databases	1	0.3%
SHI fund and ASHIP	38	11.1%
Data source ^{b,c}		
Allgemeine Ortskrankenkasse (AOK) ^d [24.3 mil.]/WidO	120	28.4%
Barmer (Ersatzkasse), Barmer GEK, Gmünder Ersatzkasse ^e [8.5 mil.]	91	21.5%
Association of Statutory Health Insurance Physicians (ASHIP)	61	14.4%
Techniker Krankenkasse (TK) [9.5 mil.]	47	11.1%
Betriebskrankenkassen (BKK) [11.7 mil.]	21	5.0%
Deutsche Angestellten Krankenkasse (DAK) [6.2 mil.]	19	4.5%
German Pharmacoepidemiological Research Database (GePaRD)	11	2.6%
Kaufmännische Krankenkasse (KKH) [1.8 mil.]	7	1.7%
Innungskrankenkasse (IKK) [5.5 mil.]	5	1.2%
Handelskrankenkasse (HKK) [0.4 mil.]	4	1.0%
Other SHIs fund(s)	7	1.7%
Not further specified	30	7.1%
Standardisation		
Yes	83	24.3%
No/not reported	258	75.7%

^a Multiple choices possible (maximum of three).^b Some studies used multiple data sources.^c In square brackets: number of members (in million) of biggest SHI funds in 2014.^d The Federal Association of Local Health Insurance Funds (AOK) consists of 11 individual SHI funds accounting for 28.4%.^e The Barmer GEK evolved from the merger between Barmer Ersatzkasse and Gmünder Ersatzkasse in January 2010.

Angestellten Krankenkasse' (4.5%). As mentioned before, other data sources such as pooled databases were of lesser importance: Only 2.6% of all the studies analysed data from GePaRD. No publication used DIMDI data, because this source has only been available since the beginning of 2014.

Claims data from SHIs were used by all empirical and empirical–methodological studies since this was an inclusion criterion for this review. Only four studies additionally analysed claims data derived from other countries. One study focused on the question if education, income,

Table 3Topic of methodological ($n=94$) and empirical–methodological ($n=59$) publications.

Topic ^a		
Research type	43	18.0%
Data quality/validity	39	16.3%
Resource and cost domains	34	14.2%
Data transparency, protection, access, and linkage	30	12.6%
Method comparison	18	7.5%
Overview of the research field	18	7.5%
Quality of care	17	7.1%
Identification of the target population	16	6.7%
Specific statistical methods	12	5.0%
Database/sample description	6	2.5%
Guidelines	4	1.7%
Other	2	0.8%

^a Multiple choices possible.

and occupational class can be used interchangeably as indicators of social inequality in social epidemiological research using German SHI data as well as Swedish census and registry data [74]. Three of the multinational studies examined psychotropic medication prevalence using data from German SHIs and additionally two (The Netherlands, the US) [75], three (Denmark, The Netherlands, the US) [76] or four countries [77]. The latter publication was the most comprehensive international study identified through this systematic search comparing the annual prevalence of antiepileptic drug prescribing across seven European healthcare databases (claims data, medical record databases, and registries) derived from Germany, Spain, Denmark, The Netherlands, and the United Kingdom [77].

Moreover, the analysis period of included claims data studies ranged from 1 to 14 years with a mean of three years. This was measured as the difference between the last year of data analysed and the first year of data plus one.

As mentioned before, the data in the majority of the studies were derived from a single SHI fund; comprehensive databases were rarely used for research purposes. For historical reasons, health insurance funds differ in the socio-economic composition of their members, and the insured sample is not generally comparable to all SHI members or the entire German population. To account for these differences, the results of claims data analysis, in the context of many research questions, need to be standardised according to the respective distributions of overall SHI members and the German population. Close to one-quarter of the publications reported that data were standardised according to the age and gender distribution of the German (SHI) population in the corresponding year (e.g. based on data from the German Federal Statistics Office) [78]. In general, the percentage of studies performing standardisation increased very slightly over the years, although it varied considerably.

3.3. Topic

Apart from the study and database characteristics of the empirical and empirical–methodological studies,

the topic of articles identified as methodological (or empirical–methodological) was captured (Table 3). The most common topics (addressed in about half of the studies) were research types (18.0%), data quality/validity (16.3%), and resource and cost domains (14.2%). Articles dealing with research types described the methodological and conceptual approaches of using claims data to calculate the prevalence or incidence of medical indications or therapies/medications, perform cost analyses/cost comparisons, carry out intervention/evaluation studies, or examine healthcare structures. The most common research type described was an intervention/evaluation study. Articles broaching the issue of resource and cost domains were mainly derived from chapters in edited books and these provided an overview of the historical availability/background, legal basis, method of data transfer, data owner and access, data structure and coverage, relevant parameters, and limitations of data analysis in selected SHI domains (e.g. inpatient care).

The specific statistical methods of claims data studies were only addressed in 5.0% of all publications. Moreover, only two guidelines in different revised versions (i.e. recommendations for best practice) were found, targeting the setting up of standards for claims data analysis and reporting.

4. Discussion

Based on the 435 examined publications, this comprehensive systematic review showed that claims data were increasingly used for scientific analyses between 2000 and 2014. Moreover, the majority of the included publications were empirical. However, during the observation period, two peaks appeared because of methodological articles derived from an edited handbook on claims data in healthcare published in 2005 and a special issue on the use of secondary data published in 2008. Furthermore, more than half of all the included studies were written in German and 90.0% were published as full text articles in 144 national or international journals, indicating the widespread and interdisciplinary use of this data source.

Concerning the study characteristics of the empirical and empirical–methodological publications, the review showed that all defined research types were found, with the prevalence/incidence of medical indications or therapies/medications analysed in nearly half of all the studies. Thus, claims data analyses can be applied in a variety of research fields. Furthermore, over time the frequency of publications dealing with healthcare structures and interventions/evaluations has increased strongly showing that SHI claims data have become an increasingly important source of information. As identified publications covered, for instance, the evaluation of different healthcare models or the implementation of legal requirements, they are of importance not only for physicians, patients, and researchers, but also for healthcare stakeholders and policy decision makers. Compared to randomised controlled trials (RCTs), which are often viewed as the gold standard for providing information on treatment efficacy and safety in the clinical setting (based on relatively low patient numbers), claims data provide the opportunity to offer insights

into real-life treatment based on a large number of patients. Thus, claims data can complement the results from RCTs [79].

A weakness of many of the publications identified through this research was that their reporting of methods and results was neither transparent nor standardised. First, of the studies selecting their study population through medical indications, medication/therapies, or a combination of both, one-quarter did not report the respective code completely. Studies with missing or incomplete codes cannot be replicated. Second, 30 studies (7.1%) did not provide information on the origin of their data. Hoffmann reported a comparable result [80]. Third, a further lack of transparency resulted from those studies not standardising their results with regard to the German (SHI) population. Thus, in the majority of the publications, it is not clear whether the authors consciously decided against applying standardisation or if it was not required in the context of the study design. As standardisation serves as an important method to generalise the results, it should be addressed in publications, and reasons should be mentioned in case it is not applied.

Although claims data are increasingly analysed in health services research, there is no specific standard for the systematic, meaningful, and comparable reporting of claims data in Germany. This reporting standard is, however, essential for the further development of research based on claims data because it could strengthen considerably the policy relevance, effectiveness, generalisability, and impact of these research activities. Based on the Strengthening of the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) Statement [81], Swart and Schmitt (2014) modified the existing criteria, added new items and finally proposed the STandardised Reporting Of Secondary data Analyses (STROSA) checklist [82].

This review also suggests that claims data publications lack standardised recommendations and guidelines for the analysis of claims data covering conceptual and methodological issues. Through this systematic literature search, only two methodological articles (in different revised versions) dealing with guidelines were identified: STROSA (already discussed above) and ‘Good Practice Secondary Data Analysis’ (GPS) (for the English version of the first revision, see [83]). The updated third version of GPS [84] provides recommendations for the analysis of secondary data (defined as data from statutory health, pension, and accident insurance funds as well as disease registers). Moreover, in 2014, Neubauer et al. [12] developed guidelines on basic and methodological approaches by providing a stepwise approach to the process of conducting a claims data analysis. In the same year, a revised edited handbook on routine healthcare data [85] was published, largely dedicated to claims data from SHI funds.

As described in Section 1, in the past 20 years, German claims data have developed significantly. Due to legal requirements, data transfer to SHI funds as well as the extent and content of data provided for research purposes have further developed and predominantly improved. Along with this improvement path, we observed a rising percentage of English language publications showing an increase in the importance of healthcare research based on

German SHI claims data for the international community. We further observed an increase in the average quality of publications on SHI claims data. Note that until 2005 only few articles had been published (2000: $n=2$; 2002: $n=2$; 2003: $n=8$; 2004/2005/2006: $n=8$), attaching a high value to single publications in the computation of the mean. This might explain the peak in the year 2005: Only few articles were published in 2005 ($n=8$), three of which were in journals with an SJR indicator between 1.5 and 3.1. Moreover, there were also slight improvements in the number of studies reporting the corresponding code of selecting their study population. All the improvements in the past 15 years might be due to strong developments in the extent and utility of German claims data.

Despite these improvements, in Germany, there is still a lack of a comprehensive APCD with a comparable level of information as that from most databases in the US or Canada. The literature search revealed that claims data from single SHI funds were by far the most important data source used. In contrast, few studies analysed claims databases such as GePaRD. Moreover, none of the studies reported using the DIMDI data pool. This result is not surprising because the DIMDI data pool was implemented only a year before the end of the search period. Until today (October 2015) approximately 30 project proposals have been submitted to DIMDI. This might be due to the strong disadvantages of this database and the fact that it is not open for commercial use. Although the DIMDI database provides representative data for all publicly insured (approximately 70 million), in general, it has a smaller extent of variables compared to data from single SHI funds. For example, there are restrictions on the demographic information (no precise entry/leaving date, no information on type of insurance, no exact date of death) and a lack of regional information (e.g. zip code) for most years. Due to strong data aggregation, some variables contain reduced information (e.g. only for a precise month or year). Moreover, information on medical aids, long-term care insurance, rehabilitation, outpatient services as well as medical procedures and operations is missing completely. One of the strongest limitations is that there are no institutional identifiers for hospitals or physicians. Thus, for all institutional researchers this database is not an option. Furthermore, a time disadvantage is that data are only available with a delay of approximately four years. In sum, all the above mentioned content- and time-related limitations of the DIMDI database restrict the possibilities of executing healthcare research substantially [12,86,87]. Nonetheless, the DIMDI data pool is undergoing continuous structural development and enhancement to extend its importance in claims data analyses.

Claims data from single SHI funds maintain a greater extent of variables and are available without long delays (approximately nine months) [12]. However, so far, access is only possible with good relations to one of several SHI funds, which does not provide equal chances to all researchers. In comparison, in the US and Canada, a considerable number of claims databases are available on request for research purposes, for instance, those from American Health Maintenance Organisations (HMOs; e.g. Kaiser Permanente), the US Government (Medicaid,

Medicare, Veterans Affairs) or Canadian Provinces (e.g. Saskatchewan) [88].

As all the claims data mentioned above are primarily recorded for accounting purposes and not for research, they face specific limitations, which have to be addressed in every scientific study based on this data source to avoid misinterpretation [89]. Therefore, the typical limitations of German claims data from health insurance funds are discussed in the following section and compared to claims data derived from other countries to demonstrate the basic restrictions of German and foreign claims data studies (Supplement C).

A main difference between German and US/Canadian claims data(bases) lies in their lengths of follow-back and follow-up periods. While German SHI funds are only allowed to store claims data for research purposes, at least with the option to track back until a period of five years, US and Canadian databases generally have longer follow-back periods, because they started electronic data collection in the early 1980s [1]. Despite its long history in electronic data collection, in HMO claims databases, follow-up periods might be very short. As insurance status is often associated with employment status, job changes can cause insurance switches [90].

A further common limitation of retrospective analyses with German claims data is that detailed clinical input data are unavailable (e.g. disease activity, severity grades of a disease, symptom scores, clinical test results, quality of life data) [20,91]. This restriction limits the ability of analyses to focus on clinical outcomes (e.g. in cost-effectiveness analyses). Additionally, the reason for or impact of a withdrawal, discontinuation, or dose increase in medication studies cannot be assessed directly because of missing clinical data. Assumptions and algorithms enabling indirect inferences must thus be defined to solve this problem. In contrast, research database centres maintained by HMOs in the US are able to overcome some of these shortcomings. HMOs include not only claims data, but mainly also electronic medical records (EMRs) and registries, which can be linked to claims data. Information from EMRs can improve healthcare research by adding patient assessments and procedures, like clinical notes, diagnoses, clinician orders, test results as well as information on race, ethnicity, and health behaviours (increasingly available). Moreover, HMOs have direct access to outpatient and inpatient paper medical records prior to the electronic age. Apart from that, depending on the type of registry (e.g. tumour, diabetes, or cardiovascular registries), further information on subjects including complications, therapeutic interventions, laboratory, medications, adherence, and patient-reported outcomes can be obtained. HMO research centres additionally have the ability to contact insured persons, thus encouraging clinical trials, patient interviews, or surveys [92].

An inherent systematic limitation affects the documentation of prescribed doses in German medication data. In contrast to US and Canadian claims data where the 'days of supply' for every prescription are broadly documented to enable individual precise calculations of the medication possession ratio, German claims data contain no information about the dosage scheme intended by the

physician. Moreover, as opposed to most HMOs, German claims data do not provide information on co-payment amounts [92,93]. Nonetheless, claims data do not provide information about the medications administered during an inpatient episode, neither in Germany nor in the US or Canada [94]. In Germany, hospitals receive no additional payments on top of the respective diagnosis-related group to supply medication [95]. Therefore, studies focusing on medication treatment patterns could be limited by this lack of information.

Generally, when working with German claims data the validity of diagnoses and procedures has to be verified to avoid over-, under-, or misclassification because of the character of secondary data. The validity of every variable stored in claims data depends on the quality of the information transferred by care providers. Therefore, in every claims data analysis, a comprehensive validation process that adheres to the official guidelines is recommended to ensure the accuracy of the data source in the context of the particular research question [83,96]. This also applies to US and Canadian claims databases, but as an opportunity to validate diagnosis data HMOs generally offer the advantage of a fairly easy access to complete electronic or paper primary inpatient and outpatient medical records [97,98].

Moreover, the generalisability of the results from analyses based on German claims data from a single or few SHIs is limited because each SHI fund differs in terms of the group of insured individuals for historical reasons (e.g. age and gender distribution or social status) [99]. Therefore, the use of generalisation methods to address this limitation is recommended if the research question requires a standardisation. The challenge that data is unrepresentative of the target population (e.g. the entire population) also applies to private (HMOs) and public (Medicaid, Medicare) US claims databases as they only provide coverage for selected population groups [92,98]. However, as the healthcare programme of Canada covers almost the entire population, regardless of age or socioeconomic status, Canadian databases provide a nearly comprehensive picture of its provinces [93].

In the context of the diversified healthcare system in Germany, a further limitation is that claims data only contain information on treatment financed directly by the SHI [20]. Information about the costs and treatment patterns of the other institutions involved in the treatment process are unavailable. This limitation affects rehabilitation financed by the statutory pension insurance, for example, which is responsible for financing the inpatient or outpatient rehabilitation of the patients in employment [100]. Therefore, the informative value of German claims data is limited in all the cases when treatment is not financed by the SHI. In contrast, in the US, there are developments towards APCDs combining data from all payers in a state, public and private, thus offering opportunities for provider-independent state-wide analysis [14]. According to the Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), by the end of 2014, 18 US states had enacted APCDs [101]. The Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP) sponsored by the AHRQ is a family of healthcare all-payer databases and has the largest collection of all-payer

inpatient data in the US. It combines and transforms claims data from HCUP partner states (47 states provide inpatient data, 34 states ambulatory data, and 32 states emergency department data) into uniform research databases, beginning in 1988.

In sum, the strengths of the US and Canadian claims databases compared to German claims data lies in their population size, lengths of follow-back and follow-up, amount of variables, and the ability to link to internal (medical record databases, registries) and external data. However, independent of the data source selected, broad expertise regarding the strengths and weaknesses of claims data is required to perform high-quality research based on this data source.

The future development of claims data research in Germany is intimately connected with the general chances and risks of digitalisation in healthcare systems. The technological revolution driven by big data is the main source for the transformation of information infrastructures in healthcare systems worldwide [102]. Big data technologies have enabled health services-related research to analyse data that were in the past not analysable due to their volume, velocity, and variety. This technological and social trend implicates new, powerful options in claims data analyses. Chances are characterised by the opportunity to systematically produce valuable information regarding treatment patterns, under- and overtreatment in specific diseases or the correlation between risk factors and the development of diseases. This could lead to increasing efficiency of healthcare systems by analysing real-world evidence, which would assist health policy makers. Important requirements to achieve this objective were identified in our literature review. First, our results have shown that equal chances to all researchers for access to claims data have to be implemented. The establishment of the DIMDI data pool is an important step in this direction. The data of all SHI funds in Germany is merged in this official database and access is possible for a broad number of institutions. However, the specific limitations of the DIMDI data pool have to be overcome to provide a comprehensive all-payer database, which is broadly accepted and used by researchers.

Second, other important data sources (e.g. pension fund data, laboratory results, regional data) have to be linked to SHI fund claims data to close the existing information gap. Similar to US claims data research, the information from EMR and registries could provide a deeper insight into real-life treatment and patient-relevant assessments, which could improve healthcare research. Therefore, data linkage will become of increasing relevance in claims data-based research in Germany. A first step in this direction is taken by the German National Cohort, which is currently implementing a comprehensive longitudinal healthcare database with the aim of examining the reasons for the development of chronic diseases in Germany in the future. This database will not only combine claims data from public and private social insurance agencies (e.g. health insurance funds, pension insurance) with information from different registries (e.g. mortality and cancer registries), but also include information from interviews, questionnaires, and physical examinations carried out

with participants. Further information contains geocoded environmental data [103].

Third, our study has shown that methodological guidelines and data validation algorithms have to be advanced. A sophisticated methodological framework considering the specific advantages and limitations of German claims data is an essential requirement to further increase the international acceptance and quality of claims data analyses. Data linkage and the improvement of methodological standards could increase the acceptance of claims data-based results in policy decision making and early benefit assessment.

Fourth, access to claims data has to be embedded in modern data protection law. Rising concerns regarding the permanent surveillance of the population describe a main risk factor in the age of big data. Health data includes particularly sensitive information, which has to be protected comprehensively by data protection regulations. On the other hand, protection of the right of informational self-determination of the individual has to be balanced with the right of freedom of scientific research because both are components of the German constitution. Current policy reforms of the European Union regarding data protection regulations of their member states should respect the importance to be considerate of these legal interests. Otherwise, the potential of this valuable data source will not be used entirely to optimise healthcare.

Finally, this review has some limitations as well. The selection of keywords used to establish the research strategy was challenging because of the lack of uniformity in the English translation and use of the German term for claims data from SHIs (*GKV-Routinedaten*). Of the wide range of terms found in the literature, we restricted our analyses to the most common keywords of ‘claims data’, ‘administrative data’, ‘routine data’, and ‘secondary data’. Despite this wide search strategy, it cannot be ruled out that some relevant publications might have been omitted. However, with the objective of providing a comprehensive overview, we performed the systematic search in three databases and additionally conducted a manual search. Moreover, full text articles as well as chapters in edited books were included, resulting in 435 publications.

Another limitation of this review is that we recorded and calculated the time lag of publication based on full years, because in some journals the exact publication date was unavailable. Since the results may be biased, to show the central tendency of the values, we decided to quote the median instead of the mean, because the former is often more robust and unaffected by any single value. Another limitation concerning the development of the quality of journal articles over time is that for some publications, SJR indicators were not available. This might result in a slight distortion of the figure. The increase in the average SJR indicator might also possibly be due to an overall increase in SJR indicators instead of exclusively being attributed to articles published in higher-ranked journals. In sum, to our knowledge this is the first review examining the use of German claims data and analysing certain characteristics of the included publications between 2000 and 2014.

5. Conclusions

The current study focused on the status, development, and perspectives of German claims data for research purposes. From 2000 to 2014, we found a strong increase in the number of empirical and methodological publications dealing with German claims data. These studies provide an important source of information for healthcare stakeholders. However, we identified a lack of APCDs. A first step in the direction of comprehensive databases is taken by the implementation of the DIMDI database, but it comprises only information from SHI funds and has many limitations, which restrict significantly its use. Therefore, at the present, claims data from individual SHI funds are still the main option for access.

To ensure a positive future development of claims data research in Germany, equal chances for access to all researchers have to be implemented and methodological standards have to be improved. Furthermore, based on the role model of the US H-CUP, German claims data have to move in the direction of combining data from all, public and private payers, with equal chances of access for all researchers. Only then could this important data source develop its full potential to assist decision makers in creating high-performing healthcare systems.

Funding

None.

Ethical approval

Not required.

Conflict of interest statement

The authors declare no conflict of interest.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at <http://dx.doi.org/10.1016/j.healthpol.2016.01.007>.

References

- [1] Strom BL. Overview of automated databases in pharmacoepidemiology. In: Strom BL, Kimmel SE, Hennessy S, editors. *Pharmacoepidemiology*. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2012. p. 158–62.
- [2] Tricco AC, Pham B, Rawson NSB. Manitoba and Saskatchewan administrative health care utilization databases are used differently to answer epidemiologic research questions. *Journal of Clinical Epidemiology* 2008;61:192–7.
- [3] Das Fünfte Buch Sozialgesetzbuch–Gesetzliche Krankenversicherung–(Artikel 1 des Gesetzes vom 20. Dezember 1988, BGBl. I S. 2477, 2482), das zuletzt durch Artikel 1 des Gesetzes vom 27. März 2014 (BGBl. I S. 261) geändert worden ist. (Social Security Code 5), 2014 http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/ [accessed 23 Nov 2015].
- [4] German Federal Parliament. Wirkungen des Chipkarten-Einsatzes im Gesundheitswesen: Antwort der Bundesregierung auf die Kleine Anfrage der Abgeordneten Marina Steindor und der

- Fraktion BÜNDNIS 90/DIE GRÜNEN. (Consequences of electronic health insurance card use in health care systems); 1995. <http://dipbt.bundestag.de/doc/btd/13/030/1303001.asc> [accessed 11 May 2015].
- [5] Grobe T. Arbeiten mit Daten der Gmünder Ersatzkasse: Ein exemplarischer Überblick. (Work based on data of the Gmünder Ersatzkasse: an exemplary overview). *Bundesgesundheitsblatt* 2008;51:1106–17.
 - [6] Bestmann A, Polak U, Hansen I. Routinedaten zur Rehabilitation durch die Träger der Sozialversicherung. (Rehabilitation claims data from social insurance agencies). In: Swart E, Ihle P, Gothe H, Matusiewicz D, editors. *Routinedaten im Gesundheitswesen: Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methoden und Perspektiven*, 2nd ed. Bern: Verlag Hans Huber; 2014. p. 176–91.
 - [7] Neubauer G, Pfister F, Kimberly J, de Pourville G, d'Annunzio T. DRGs in Germany: introduction of a comprehensive, prospective DRG payment system by 2009. In: Kimberly J, de Pourville G, d'Annunzio T, editors. *The globalization of managerial innovation in health care*. Cambridge: Cambridge University Press; 2008. p. 153–75.
 - [8] Schönfelder T, Balázs S, Klewer J. Kosten aufgrund von DRG-Upcoding durch die Einführung der Diagnosis Related Groups in Deutschland. (Costs of DRG-upcoding due to the introduction of the Diagnosis Related Groups in Germany). *Heilberufe* 2009;61:77–81.
 - [9] Jürges H, Köberlein J. First do not harm. Then do not cheat: DRG upcoding in German Neonatology. Berlin: DIW Berlin; 2013.
 - [10] German Federal (Social) Insurance Office. So funktioniert der neue Risikostrukturausgleich im Gesundheitsfond. (Functioning of the newly introduced risk structure compensation); 2008. http://www.gkv-spitzenverband.de/media/dokumente/krankenversicherung.1/grundprinzipien.1/finanzierung/rsa/Wie_funktioniert_Morbi_RSA.pdf [accessed 22 Apr 2015].
 - [11] Vauth C. Gesundheitsökonomische Sekundärforschung. Das Beispiel der Bewertung stark wirksamer Analgetika in der chronischen Schmerztherapie, 1st ed. Baden-Baden: Nomos Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG; 2010.
 - [12] Neubauer S, Zeidler J, Lange A, von der Schulenburg JM. Grundlagen und Methoden von GKV-Routinedatenstudien (Basic concepts and methods of SHI claims data studies); 2014. <http://diskussionspapiere.wiwi.uni-hannover.de/index.php?number=534> [accessed 2 Feb 2015].
 - [13] Hennessy S. Use of health care databases in pharmacoepidemiology. *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology* 2006;98:311–3.
 - [14] Love D, Custer W, Miller P. All-payer claims databases: state initiatives to improve health care transparency. *Issue Brief (Commonw Fund)* 2010;99:1–14.
 - [15] German Institute of Medical Documentation and Information. DIMDI—medical knowledge; 2015. <https://www.dimdi.de/static/en/index.html> [accessed 5 May 2015].
 - [16] Statista, Entwicklung der Anzahl gesetzlicher Krankenkassen in Deutschland von 1970 bis 2015 (Development of the number of statutory health insurance funds in Germany from 1970 to 2015), 2015, <http://de.statista.com/statistik/daten/studie/74834/umfrage/anzahl-gesetzliche-krankenkassen-seit-1970/> [accessed 11 May 2015].
 - [17] Werner A, Reitmeir P, John J. Kassenwechsel und Risikostrukturausgleich in der gesetzlichen Krankenversicherung. Empirische Befunde der Kooperativen Gesundheitsforschung in der Region Augsburg (KORA). (Switching sickness funds and risk compensation mechanisms in the statutory health insurance system in Germany—empirical results from the cooperative health research in the region of Augsburg (KORA)). *Gesundheitswesen* 2005;67:158–66.
 - [18] Federal Statistical Office. Angaben zur Krankenversicherung (Ergebnisse des Mikrozensus). (Information on health insurance (results of the micro census)); 2011. Series 13 part 1.1.
 - [19] German Institute of Medical Documentation and Information, Information system for health care data (data transparency), 2015, <http://www.dimdi.de/static/en/versorgungsdaten/index.htm> [accessed 5 May 2015].
 - [20] Schubert I, Köster I, Küpper-Nybelen J, Ihle P. Versorgungsforschung mit GKV-Routinedaten—Nutzungsmöglichkeiten versichertenbezogener Krankenkassendaten für Fragestellungen der Versorgungsforschung. (Health services research based on routine data generated by the SHI. Potential uses of health insurance fund data in health services research). *Bundesgesundheitsblatt* 2008;51:1095–105.
 - [21] Pigeot I, Ahrens W, Kübler J. Datenquellen in der Epidemiologie (Data sources in epidemiology). *Bundesgesundheitsblatt* 2006;49:628–36.
 - [22] Reinhold T, Andersohn F, Hessel F, Brüggengjürgen B, Willich S. Die Nutzung von Routinedaten der gesetzlichen Krankenkassen (GKV) zur Beantwortung gesundheitsökonomischer Fragestellungen—eine Potenzialanalyse. (The use of routine data of statutory health insurance (SHI) in health economic research—analysis of applicability). *Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement* 2011;16:153–9.
 - [23] Brüggengjürgen B, Willich SN. Nutzbarkeit von Datenbanken in der Gesundheitsökonomie. (Usability of databases in health economics). *Bundesgesundheitsblatt* 2006;49:11–8.
 - [24] Frey S, Linder R, Juckel G, Stargardt T. Cost-effectiveness of long-acting injectable risperidone versus flupentixol decanoate in the treatment of schizophrénie: a Markov model parameterized using administrative data. *The European Journal of Health Economics* 2013;15:133–42.
 - [25] Vries Hd Goldman DP, Joyce G. Comparing medical productivity between Germany and the US: An assessment of differences and trends in costs, treatments and outcomes for acute myocardial infarction and colorectal cancer, 1st ed. Baden-Baden: Nomos; 2008.
 - [26] Lange A, Kasperk C, Alvares L, Sauerermann S, Braun S. Survival and cost comparison of kyphoplasty and percutaneous vertebroplasty using German claims data. *Spine* 2014;39:318–26.
 - [27] Braun S, Russo L, Zeidler J, Linder R, Hodgkins P. Descriptive comparison of drug treatment-persistent, -nonpersistent, and nondrug treatment patients with newly diagnosed attention deficit/hyperactivity disorder in Germany. *Clinical Therapeutics* 2013;35:673–85.
 - [28] World Health Organization. Everybody's business: strengthening health systems to improve health outcomes: WHO's framework for action. Geneva: World Health Organization; 2007.
 - [29] Ose D, Broge B, Riens B, Szecsenyi J. Contacts to specialists with referrals by GP—have GP centred health care (HZV) contracts an impact? *Zeitschrift für Allgemeinmedizin* 2008;84:321–6.
 - [30] Gerlach FM, Szecsenyi J. Family doctor-centred care in Baden-Wuerttemberg: concept and results of a controlled evaluation study. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 2013;107:365–71.
 - [31] Birnbaum DS, Braun S. Evaluation von Disease Management Programmen – Bewertung der Methodik und der ersten Ergebnisse aus gesundheitsökonomischer Sicht. (Evaluation of disease management programmes – assessing methods and initial outcomes from a health economic perspective). *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 2010;104:85–91.
 - [32] Kottmair S, Frye C, Ziegenhagen DJ. Germany's disease management program: improving outcomes in congestive heart failure. *Health Care Financing Review* 2005;27:79–87.
 - [33] Linder R, Horenkamp-Sonntag D, Engel S, Koppel D, Heilmann T, Verheyen F. Disease management programs in Germany: validity of the medical documentation. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 2014;139:19–22.
 - [34] Hoffmann F. Review on use of German health insurance medication claims data for epidemiological research. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2009;18:349–56.
 - [35] Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: The PRISMA statement. *Annals of Internal Medicine* 2009;151:264.
 - [36] SCImago. SJR—SCImago Journal Rankings, 2015. <http://www.scimagojr.com/journalrank.php> [accessed 9 Dec 2015].
 - [37] Egidi G, Werner S. Disease-Management-Programm Diabetes mellitus Typ 2 in Bremen—Welche Patienten haben profitiert? (Disease management program diabetes mellitus type 2 in Bremen—which patients have profited?). *Zeitschrift für Allgemeinmedizin* 2007;83:233–7.
 - [38] Ullrich W, Marschall U, Graf C. Versorgungsmerkmale des Diabetes mellitus in Disease-Management-Programmen: Ein Vergleich des Diabetes mellitus in Disease-Management-Programmen. (Special features in diabetes treatment within disease management programmes). *Diabetes, Stoffwechsel und Herz* 2007;16:407–14.
 - [39] Graf C, Ullrich W, Marschall U. Nutzenbewertung der DMP Diabetes mellitus: Neue Erkenntnisse aus dem Vergleich von DMP-Teilnehmern Neue Erkenntnisse aus dem Vergleich von DMP-Teilnehmern und Nichtteilnehmern anhand von GKV-Routinedaten und einer Patientenbefragung. (Benefit assessment of the DMP diabetes mellitus). *Gesundheits- und Sozialpolitik: Zeitschrift für das gesamte Gesundheitswesen* 2008;1–2:73–84.
 - [40] Miksch A, Laux G, Ose D, Joos S, Campbell S, Riens B, et al. Is there a survival benefit within a German primary care-based

- disease management program? *American Journal of Managed Care* 2010;16:49–54.
- [41] Stock S, Dabrik A, Büscher G, Graf C, Ullrich W, Gerber A, et al. German diabetes management programs improve quality of life and curb costs. *Health Affairs* 2010;29:2197–205.
- [42] Linder R, Ahrens S, Koppel D, Heilmann T, Verheyen F. The benefit and efficiency of the disease management program for type 2 diabetes. *Deutsches Ärzteblatt International* 2011;108:155–62.
- [43] Nolting H, Gottberg A, Schiffhorst G, Buhr S, Engel J. Einfluss der Teilnahme am DMP Diabetes mellitus Typ 2 auf die Entwicklung der Leistungsausgaben—Ergebnisse einer retrospektiven kontrollierten Studie auf der Basis von GKV-Routinedaten. (Impact of a disease management program for diabetes mellitus on health care costs—results from a retrospective cohort study with matched controls using claims data). *Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement* 2011;16:209–15. <http://dx.doi.org/10.1055/s-0029-1245920>.
- [44] Drabik A, Graf C, Buscher G, Stock S. Evaluating the effectiveness of a disease management program diabetes in the German Statutory Health Insurance: first results and methodological considerations. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 2012;106:649–55.
- [45] Windt R, Glaeske G. Effects of a German asthma disease management program using sickness fund claims data. *Journal of Asthma* 2010;47:674–9.
- [46] Freund T, Szczesenyi J, Ose D. Characteristics of beneficiaries of a GP-centred health care contract in Germany. *Medizinische Klinik* 2010;105:808–11.
- [47] Roehl I, Beyer M, Gondan M, Rochon J, Bauer E, Kaufmann-Kolle P, et al. Guideline compliance in the treatment of patients with chronic heart failure through family doctor-centred health care: results of an evaluation study. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 2013;107:394–402.
- [48] Nickel S, Thiedemann B, von dem Knesebeck Olaf. The effects of integrated inpatient health care on patient satisfaction and health-related quality of life: results of a survey among heart disease patients in Germany. *Health Policy* 2010;98:156–63.
- [49] Goltz L, Degenhardt G, Maywald U, Kirch W, Schindler C. Evaluation of a program of integrated care to reduce recurrent osteoporotic fractures. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2013;22:263–70.
- [50] Kerkemeyer L, Mostardt S, Biermann J, Wasem J, Neumann A, Walendzik A, et al. Evaluation of an integrated care program for schizophrenia: concept and study design. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2014. <http://dx.doi.org/10.1007/s00406-014-0508-6>.
- [51] Ahrens W, Hagemeyer C, Muhlbauer B, Pigeot I, Puntmann I, Reineke A, et al. Hospitalization rates of generic metoprolol compared with the original beta-blocker in an epidemiological database study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2007;16:1298–307.
- [52] Hoer A, Gothe H, Schiffhorst G, Storz A, Grass U, Haussler B. Comparison of the effects of diclofenac or other non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and diclofenac or other NSAIDs in combination with proton pump inhibitors (PPI) on hospitalisation due to peptic ulcer disease. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2007;16:854–8.
- [53] Jung TI, Hoffmann F, Glaeske G, Felsenberg D. Disease-specific risk for an osteonecrosis of the jaw under bisphosphonate therapy. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology* 2010;136:363–70.
- [54] Abbas S, Ihle P, Harder S, Schubert I. Risk of bleeding and antibiotic use in patients receiving continuous phenprocoumon therapy. A case-control study nested in a large insurance- and population-based German cohort. *Thrombosis and Haemostasis* 2014;111:912–22.
- [55] Fexer J, Donnachie E, Schneider A, Wagenpfeil S, Keller M, Hofmann F, et al. The effects of theophylline on hospital admissions and exacerbations in COPD patients: audit data from the Bavarian disease management program. *Deutsches Ärzteblatt International* 2014;111:293–300.
- [56] Jobski K, Behr S, Garbe E. Drug interactions with phenprocoumon and the risk of serious haemorrhage: a nested case-control study in a large population-based German database. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2011;67:941–51.
- [57] Bitzer EM, Grobe TG, Dörning H, Schwartz FW. Ein-Jahres-Sterblichkeit nach koronarer Revascularisation—Ergebnisse auf der Basis von administrativen Daten einer deutschen Krankenkasse. (One-year mortality after surgical and non-surgical approaches to coronary revascularisation—results based on administrative data of a German health insurance). *GMS Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie* 2008;4:5.
- [58] Stock C, Ihle P, Sieg A, Schubert I, Hoffmeister M, Brenner H. Adverse events requiring hospitalization within 30 days after outpatient screening and nonscreening colonoscopies. *Gastrointestinal Endoscopy* 2013;77:419–29.
- [59] Ozegowski S, Sundmacher L. bedarfsgerecht ist die Bedarfspannung? Eine Analyse der regionalen Verteilung der vertragsärztlichen Versorgung. (Is the needs-based planning mechanism effectively needs-based? An analysis of the regional distribution of outpatient care providers). *Gesundheitswesen* 2012;74:618–26.
- [60] Kopetsch T, Schmitz H. Regional variation in the utilization of ambulatory services in Germany. *Health Economics* 2013. <http://dx.doi.org/10.1002/hec.3001>.
- [61] Blankart CR. Does healthcare infrastructure have an impact on delay in diagnosis and survival? *Health Policy* 2012;105:128–37.
- [62] 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.
- [63] Rath T, Bokern E, Sefo-Bukow E, Büscher G, Lungen M, Rubbert-Roth A. § 116b SGB V in der rheumatologischen Versorgung. Eine empirische Abschätzung anhand von Routinedaten. (§ 116b SGB V (social insurance code, book five) for rheumatology patients. An empirical assessment on the basis of administrative data). *Zeitschrift für Rheumatologie* 2011;70:56–63.
- [64] Gaebel W, Kowitz S, Zielasek J. The DGPPN research project on mental healthcare utilization in Germany: inpatient and outpatient treatment of persons with depression by different disciplines. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2012;262(Suppl. 2):S51–5.
- [65] Lungen M, Rupperecht CJ, Plamper E, Lauterbach KW. Zentralisierung der Behandlung des Mammakarzinoms bei der Vorgabe von Mindestmengen. Empirische Auswirkungen in der Region Nordrhein. (Centralisation of breast cancer management by giving minimum work-load. Empirical effects in the region of North-Rhine, Germany). *Zeitschrift für ärztliche Fortbildung und Qualitätssicherung* 2004;98:385–9.
- [66] Schröder P, Rath T. Mindestmengen in der Hüftgelenkendothetik—Evidenzbericht und Auswirkung auf die flächendeckende Versorgung (Volume-outcome-relationship in total hip replacement). *Zeitschrift für Orthopädie und Unfallchirurgie* 2007;145:281–90.
- [67] Pfannkuche MS, Hoffmann F, Glaeske C. Marktentwicklungen und -bedeutung von Reimporten in den Jahren 2000 bis 2006. Eine Analyse auf der Basis von Routinedaten. (Market development and significance of reimported pharmaceuticals between 2000–2006: study using insurance claims data). *Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement* 2008;13:83–91.
- [68] Hoffmann F, Windt R, Glaeske G. Umsetzung der Aut-idem-Regelung vor und nach Einführung der Rabattverträge: (Implementation of aut idem before and after introduction of rebate contracts). *Deutsche medizinische Wochenschrift* 2010;135:739–44.
- [69] Swart E. Was sagen uns Wiedereinweisungen über die Qualität der stationären Versorgung? (What do we conclude from readmissions about quality of inpatient care?). *Gesundheitswesen* 2005;67:101–6.
- [70] Juttner B, Stenger K, Heller G, Krause A, Gunster C, Scheinichen D. Anästhesiologische Ergebnisqualität aus Routinedaten. Beispiele der Appendektomie und der Dickdarmresektion. (Clinical quality measurement in anaesthesia from routine data. Examples of appendectomy and resection of the colon). *Anaesthesist* 2012;61:444–51.
- [71] Jeschke E, Heyde K, Gunster C. Der Zusammenhang von Komplikationen im Krankenhaus und im Follow-Up und Implikationen für die Qualitätsmessung bei Hüftgelenkendothetesen — Eine Analyse von AOK-Routinedaten. (The relationship of in-hospital and post-discharge complications and implications for quality measurement in hip replacement surgery—an analysis of AOK administrative data). *Gesundheitswesen* 2013;75:288–95.
- [72] Leibniz Institute for Prevention Research and Epidemiology—BIPS GmbH. The German pharmacoepidemiological research database; 2015. <https://www.bips-institut.de/en/research/gepard.html> [accessed 4 May 2015].
- [73] Pigeot I, Ahrens W. Establishment of a pharmacoepidemiological database in Germany: methodological potential, scientific value and practical limitations. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2008;17:215–23.
- [74] Geyer S, Hemström Ö, Peter R, Vagero D. Education, income, and occupational class cannot be used interchangeably in social

- epidemiology. Empirical evidence against a common practice. *Journal of Epidemiology & Community Health* 2006;60:804–10.
- [75] Zito JM, Safer DJ, de Jong-van den Berg Lolkje TW, Janhsen K, Fegert JM, Gardner JF, et al. A three-country comparison of psychotropic medication prevalence in youth. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health* 2008;2:26. <http://dx.doi.org/10.1186/1753-2000-2-26>.
- [76] Zito JM, Tobi H, de Jong-van den Berg Lolkje TW, Fegert JM, Safer DJ, Janhsen K, et al. Antidepressant prevalence for youths: a multi-national comparison. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2006;15:793–8.
- [77] Groot M. Antiepileptic drug use in seven electronic health record databases in Europe: a methodological comparison. *Epilepsia* 2014;55:666–73.
- [78] Federal Ministry of Health. Zahlen und Fakten zur Krankenversicherung. Mitglieder und Versicherte der GKV. (Facts and figures about health insurance. Members and insured persons of the SHI); 2015. (<http://www.bmg.bund.de/krankenversicherung/zahlen-und-fakten-zur-krankenversicherung.html>) [accessed 4 May 2015].
- [79] Takahashi Y, Nishida Y, Asai S. Utilization of health care databases for pharmacoepidemiology. *European Journal of Clinical Pharmacology* 2012;68:123–9.
- [80] Hoffmann F. Review on the use of German health insurances medication claims data for epidemiological research. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2009;18:349–56.
- [81] von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP. The strengthening the reporting of observational studies in epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting in observational studies. *PLoS Medicine* 2007;4:1623–7.
- [82] Swart E, Schmitt J. Standardized Reporting Of Secondary data Analyses (STROSA). Vorschlag für ein Berichtsformat für Sekundärdatenanalysen. (STandardized Reporting Of Secondary data Analyses (STROSA)—a recommendation). *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen* 2014;108:511–6.
- [83] AGENS, DGSM, DGEpi, GMDs. GPS—good practice in secondary data analysis: revision after fundamental reworking; 2008. (http://dgepi.de/fileadmin/pdf/leitlinien/gps-version2-final_ENG.pdf) [accessed 5 June 2015].
- [84] Swart E, Gothe H, Geyer S, Jaunzeme J, Maier B, Grobe TG, et al. Gute Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS): Leitlinien und Empfehlungen. 3. Fassung; Version 2012/2014. (Good Practice of Secondary Data Analysis (GPS): Guidelines and recommendations. Third Revision 2012/2014). *Gesundheitswesen* 2015;77:120–6.
- [85] Swart E, Ihle P, Gothe H, Matusiewicz D, editors. Routinedaten im Gesundheitswesen: Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methoden und Perspektiven, 2nd ed. Bern: Verlag Hans Huber; 2014.
- [86] Krüger-Brand H. Datentransparenz Einblick ins Versorgungsgeschehen. (Data transparency: insight into health care provision). *Deutsches Ärzteblatt* 2013;110. A-120/B-110/C-110.
- [87] Mansky T, Robra B, Schubert I. Qualitätssicherung Vorhandene Daten besser nutzen. (Quality assurance. To make better use of existing data). *Deutsches Ärzteblatt* 2012;109:1082–5.
- [88] Suissa S, Garbe E. Primer: administrative health databases in observational studies of drug effects—advantages and disadvantages. *Nature Clinical Practice Rheumatology* 2007;3:725–32.
- [89] Zeidler J, Braun S. Sekundärdatenanalysen (Secondary data analysis). In: Schöffski O, von der Schulenburg JM, editors. *Gesundheitsökonomische Evaluationen*, 4th ed. Springer: Berlin Heidelberg; 2012. p. 243–74.
- [90] Schneeweiss S, Avorn J. A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *Journal of Clinical Epidemiology* 2005;58:323–37.
- [91] Icks A, Chernyak N, Bestehorn K, Brüggengjürgen B, Bruns J, Damm O, et al. Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation in der Versorgungsforschung. (Methods of health economic evaluation for health services research). *Gesundheitswesen* 2010;72:917–33.
- [92] Andrade SE, Raebel MA, Boudreau D, Davis RL, Haffnerreffer K, Pawloski PA, et al. *Health Maintenance Organizations/Health Plans*. In: Strom BL, Kimmel SE, Hennessy S, editors. *Pharmacoepidemiology*. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2012. p. 163–88.
- [93] Moride Y, Metge CJ. Canadian provincial databases. In: Strom BL, Kimmel SE, Hennessy S, editors. *Pharmacoepidemiology*. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2012. p. 259–69.
- [94] Strom BL. How should one perform pharmacoepidemiologic studies? Choosing among the available alternatives. In: Strom BL, Kimmel SE, Hennessy S, editors. *Pharmacoepidemiology*. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2012. p. 364–76.
- [95] Bowles D, Damm O, Greiner W. Gesundheitsbezogene Versorgungsforschung mit GKV-Routinedaten – Grenzen am Beispiel der Prophylaxe venöser Thromboembolien in der Hüft- und Kniegelenkendothetik (Health service research with claims data—lessons learned from the prophylaxis of venous thromboembolism in patients with hip and knee arthroplasty). *Gesundheitsökonomie und Qualitätsmanagement* 2011;16:96–107.
- [96] Schubert I, Ihle P, Köster I. Interne Validierung von Diagnosen in GKV-Routinedaten: Konzeption mit Beispielen und Falldefinition. (Internal confirmation of diagnoses in routine statutory health insurance data: concept with examples and case definitions). *Gesundheitswesen* 2010;72:316–22.
- [97] Friedman GD, Habel LA, Boles M, McFarland B. Kaiser Permanente Medical Care Program: Division of Research, Northern California, and Center for Health Research, Northwest Division. In: Strom BL, editor. *Pharmacoepidemiology*, 3rd ed. Chichester, New York: Wiley; 2000. p. 263–83.
- [98] Hennessy S, Palumbo Freeman C, Cunningham F. US Government Claims Databases. In: Strom BL, Kimmel SE, Hennessy S, editors. *Pharmacoepidemiology*. Oxford, UK: Wiley-Blackwell; 2012. p. 209–23.
- [99] Grobe TG, Ihle P. Versichertenstammdaten und sektorübergreifende Analyse (Master data and cross-sector analysis). In: Swart E, Ihle P, editors. *Routinedaten im Gesundheitswesen: Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methoden und Perspektiven*, 1st ed. Bern: Huber; 2005. p. 17–34.
- [100] Zeidler J, Mittendorf T, Vahldiek G, Zeidler H, Merkesdal S. Comparative cost analysis of outpatient and inpatient rehabilitation for musculoskeletal diseases in Germany. *Rheumatology* 2008;47:1527–34.
- [101] Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ). All payer claims databases; 2014. (<https://ushik.ahrq.gov/mdr/portals/apcd?system=apcd&enableAsynchronousLoading=true>) [accessed 5 Dec 2015].
- [102] Müller H. Der Morgen des Überwachungs-Kapitalismus als Abendröte der Versorgungsforschung mit Routinedaten? Zum Einfluss gesellschaftstechnologischer Entwicklungen auf die Sekundärauswertung von Krankenkassendaten. (The morning of surveillance-capitalism as the sunset of health services research based on routine data? Influence of the social and technological evolution on secondary data analyses of health insurance claims data). In: Trittin C, editor. *Versorgungsforschung zwischen Routinedaten, Qualitätssicherung und Patientenorientierung*. Siegburg: (Health care research between claims data, quality assurance and patient orientation); 2015. p. 121–32.
- [103] German National Cohort (GNC) Consortium. The German National Cohort: aims, study design and organization. *European Journal of Epidemiology* 2014;29:371–82.

Modul 2

Access, use, and challenges of claims data analyses in Germany

Neubauer, Sarah

Kreis, Kristine

Klora, Mike

Zeidler, Jan

The European Journal of Health Economics 2016; 18(5): 533-536.

Access, use, and challenges of claims data analyses in Germany

Sarah Neubauer¹

Kristine Kreis¹

Mike Klora¹

Jan Zeidler¹

¹Leibniz Universität Hannover, Center for Health Economics Research Hannover (CHERH)

Corresponding author:

Sarah Neubauer

Gottfried Wilhelm Leibniz Universität Hannover

Center for Health Economics Research Hannover (CHERH)

Otto-Brenner-Str. 1

D-30159 Hannover

Tel: +49 (0) 511 762 14242

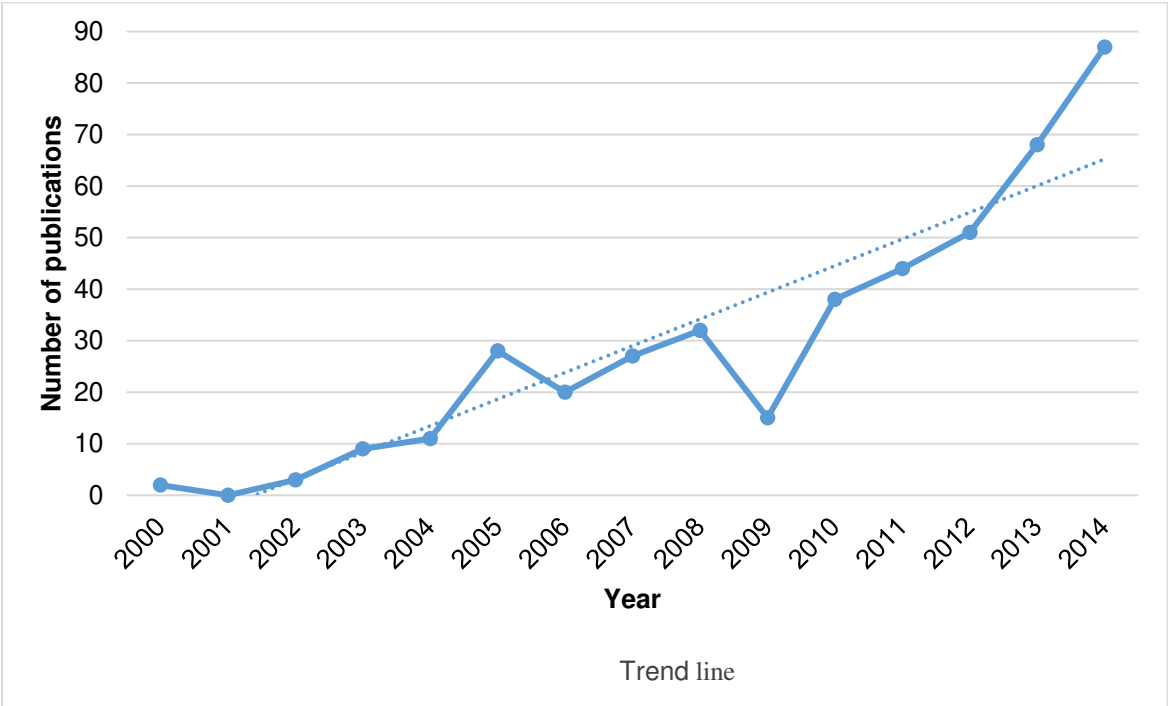
Fax: +49 (0) 511 762 5081

Mail: sn@cherh.de

Worldwide, information infrastructures have developed rapidly towards big data over the past few years. The evolution of powerful computers has made it possible to improve the data exchange process within the healthcare system [1]. This technological trend has also triggered new and powerful possibilities in health service related research (e.g. claims data analyses), because it now allows the analysis of more complex and larger data sets.

In this editorial, we focus on claims data analyses, because they are an important and powerful source of information to support the decision-making processes of healthcare stakeholders, researchers, and policy makers regarding various aspects of the healthcare system. A few years ago, the statutory health insurance (SHI) companies in Germany made their data available for research purposes, because they realised the comprehensive potential of these data for both rational allocation of resources and for health services research to optimise healthcare provisions. The German government increasingly supports and funds claims data research, thus confirming the growing relevance of such research. Furthermore, recently, this research field developed a sophisticated methodological framework for comprehensively analysing and interpreting the data in the context of various research questions. The significant increase in the number of claims data studies (and frequency of policy relevant research) confirms this trend [2, 3] (See Figure 1).

Fig. 1 Number of publications dealing with German claims data on SHIs over time



Source: Based on Kreis et al. 2016.

Claims data studies mainly use the information stored in data warehouses of the SHI. As a form of administrative data, primarily collect for billing and reimbursement purposes,

claims data belong to the category of secondary data. These data are transmitted directly from healthcare providers to SHI funds, which include information on (all) cross-sector contacts between the insured and the healthcare system in their database. Compared with clinical trials, claims data analyses could reflect real-life healthcare provisions. Further advantages of this data source are cost-efficient generation of data and a typically large study population compared with randomised controlled trials, which researchers often view as the gold standard for providing information on treatment efficacy and safety in a clinical setting. These data also help include groups that are typically more difficult to observe through primary data collection (e.g. children, severely ill individuals, dementia patients, or residents of nursing homes).

Over the last 15 years, almost one-third of the published claims data studies have focused on health economics [2]. Furthermore, due to its advantages, researchers have previously used this data source for health services research on treatment patterns, under- and overtreatment of specific diseases, epidemiology studies, and as an input factor for modelling studies [4]. The aim of all these studies was to increase transparency and efficiency of the healthcare system by analysing real-world evidence.

Moreover, the latest national call for proposals confirms that there is both an increase in the importance of and positive development in claims data research. The German government and the Federal Joint Committee (Gemeinsamer Bundesausschuss, G-BA) established the 'Innovation Fund', which will provide funding of 75 million euros per year for projects dealing with health service research over a period of four years. In such projects, it is recommended to involve at least one health insurance. A recently published report stated that the 'use and combination of administrative data to improve care' was the second most popular subject field for project proposals [5]. Furthermore, the current policy reforms of the European Union regarding data protection regulations for member states have identified the potential of this valuable data source and, in contrast to commercial use, do not restrict the requirements for research purposes.

However, despite these advantages, SHI claims data also have specific limitations [6, 7] based on the specific purposes (i.e. billing and reimbursement) of collecting the data. A common restriction of retrospective analyses with German claims data is that detailed clinical data (e.g. disease activity, severity grades of a disease, symptom scores, clinical test results, quality of life data, and documentation of prescribed doses, i.e. 'days of supply') are mostly unavailable.

Moreover, one of the biggest challenges for healthcare scientists in Germany is to obtain equal access to claims data for research purposes. For historical reasons, SHI funds differ in the quantity and composition of their members (e.g. socio-economic composition of the insured persons), and not all SHI funds operate nationwide, reducing the comparability of

the studied population across SHI members or even the entire German population. Therefore, the choice of the data source could influence the study population and validity of the results. Moreover, access is often only possible with good relations with a health insurance fund, which does not provide equal chances to all researchers. Therefore, to provide equal access opportunities and increase the power and quality of data analyses, many scientific associations in Germany have requested to merge the data of all health insurance funds into one database.

As a first important step towards a merged database, the German Institute of Medical Documentation and Information (DIMDI) implemented a nationwide data pool in 2014. Based on the financial allocation mechanisms for social insurance funds (morbidity-oriented risk structure compensation scheme, hereinafter Morbi-RSA), which should decrease selection risk, this official database includes aggregated healthcare data from SHI funds. According to the German Social Security Code (§§303a to 303e SGB V), only institutions such as health insurance funds, the Federal Joint Committee G-BA, representations of patients, and service providers, as well as institutions for research and healthcare reporting, may use these aggregated data from the DIMDI data pool [8]. In contrast, single health insurance funds provide data at the individual level. Nevertheless, these are not open for commercial use. As the DIMDI data pool includes individual data for approximately 70.65 million German individuals, researchers could use the data for calculating treatment prevalence and performing representative evaluation studies for the publicly insured. Further advantages include analysis options for service providers, low user fees, central point of contact offered by the data pool, and the validation by the prior Morbi-RSA verification.

Thus far, the DIMDI Institute has received approximately 53 applications; of these, the institute granted delivery of aggregated results to 18 applications, and 29 are currently undergoing the review process. The institute rejected or researchers withdrew four applications for technical reasons. As of June 2016, two publications based on the DIMDI data pool have been published [9, 10].

Despite these improvements, in Germany, the data pool still has limitations. This concerns, for example, the limited amount of variables compared with the variables from single SHI funds. Additionally, the original data transmitted from the SHI funds for the Morbi-RSA do not include specific demographic information, such as insurance start and end (entry/leave) date, type of insurance, and date of death. Some of these are strongly aggregated data, so that some variables contain reduced information (e.g. only for a month or year). Moreover, there are restrictions on information on regional codes (e.g. place of residence and zip code), medical aids, rehabilitation, long-term care insurance, outpatient services, and medical procedures and operations. Furthermore, there are no institutional identifiers for hospitals or

physicians. The data are available with a delay of approximately four years, and the processing time of project proposals is long and unpredictable.

We can conclude that the possibilities to conduct health services research using the DIMDI database are limited. However, the DIMDI data pool is undergoing continuous structural development, and its enhancement can further extend its importance in claims data analyses [2].

In the U.S. or Canada, where claims data research has a longer history, a significant number of claims databases are accessible to scientists (i.e. those from the American Health Maintenance Organisations, the US Government, or Canadian Provinces) [11]. Moreover, certain research centres even provide free assistance to scientists in obtaining claims data (e.g. by assisting in preparation of requests), as well as in analysing data sources (e.g. by conducting workshops and offering technical support) [12].

Apart from better access opportunities, the advantages of US and Canadian databases when compared with German claims data include larger population size, longer follow-back and follow-up periods, larger amount of variables, and the possibility to link claims data to internal and external data sources. Furthermore, although data from German SHIs and the DIMDI data pool include information solely on treatments financed directly by the SHI, in the U.S., all payer claims databases are available, including data derived from public and private payers [13, 14].

To extend the usability of claims data, we need equal chances for all researchers. This means less restriction in accessing claims data for all researchers and other healthcare stakeholders, longer observation period (extension of lengths of follow-back and follow-up), and higher amount of useful information for research purposes. Furthermore, we recommend that the data be available nationwide and the amount of variables be extended for the DIMDI data pool. The establishment of the DIMDI data pool is an important step in the direction of a comprehensive data source and increased transparency. Recently, both the importance and capability of linking claims data to internal data (medical record databases and registries) and external data have increased. However, the possibility of data linkage with other important data sources (e.g. pension fund data, laboratory results, and regional data) is also necessary to close the existing information gap.

As long as the government does not enforce development towards a comprehensive all-payer database, with less limitations and accessibility to researchers, data access in Germany will be inferior to that in most other European (and OECD) countries.

References

1. Onukwugha, E.: Big data and its role in health economics and outcomes research: A collection of perspectives on data sources, measurement, and analysis. *Pharmacoeconomics*. 34, 91–93 (2016) doi: 10.1007/s40273-015-0378-4
2. Kreis, K., Neubauer, S., Klorä, M., Lange, A., Zeidler, J.: Status and perspectives of claims data analyses in Germany - A systematic review. *Health Policy*. 120, 213–226 (2016) doi: 10.1016/j.healthpol.2016.01.007
3. Hoffmann, F.: Review on use of German health insurance medication claims data for epidemiological research. *Pharmacoepidemiol. Drug. Saf.* 18, 349–356 (2009). doi: 10.1002/pds.1721
4. Swart, E., Schubert, I., Ihle, P., Robra, B.-P.: Expertise zum Thema: Notwendigkeit des Datenzugangs und der Datentransparenz für ärztliche Körperschaften. Expertise für Bundesärztekammer im Rahmen der Förderinitiative zur Versorgungsforschung. http://www.bundesaerztekammer.de/fileadmin/user_upload/downloads/Datenzugang-1.pdf (2010). Accessed 16 June 2016
5. Ärzteblatt Konzepte zur Versorgungsforschung konkurrieren um Mittel aus dem Innovationsfonds. <http://www.aerzteblatt.de/nachrichten/67795> (2016). Accessed 29 June 2016
6. Zeidler, J., Braun, S.: 2 Sekundärdatenanalysen. In: Schöffski, O., Graf von der Schulenburg, J. (eds.) *Gesundheitsökonomische Evaluationen*, pp. 243–274. Springer Berlin Heidelberg, Berlin (2012)
7. Schubert, I., Ihle, P., Köster, I., Küpper-Nybelen, J., Rentzsch, M., Stallmann, C., Swart, E., Winkler, C.: Daten für die Versorgungsforschung. Zugang und Nutzungsmöglichkeiten. Datengutachten für das Deutsche Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI). <http://www.dimdi.de/static/de/versorgungsdaten/wissenswertes/datengutachten/dimdiskundaerdaten-expertise.pdf> (2014). Accessed 17 June 2016
8. German Institute of Medical Documentation and Information: Information system for health care data (data transparency). <http://www.dimdi.de/static/en/versorgungsdaten/index.htm> (2016). Accessed 17 June 2016
9. Tamayo, T., Brinks, R., Hoyer, A., Kuß, O., Rathmann, W.: The prevalence and incidence of diabetes in Germany. *Dtsch. Arztebl. Int.* 113, 177–182 (2016) doi: 10.3238/arztebl.2016.0177

10. Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. Krankengeld – Entwicklung, Ursachen und Steuerungsmöglichkeiten, Sondergutachten. www.svr-gesundheit.de/fileadmin/GA2015/SVR_Sondergutachten_2015_Krankengeld_Druckfassung.pdf (2015). Accessed 15 June 2016
11. Suissa, S., Garbe, E.: Primer: administrative health databases in observational studies of drug effects—advantages and disadvantages. *Nat. Clin. Pract. Rheumatol.* 3,725–732 (2007) doi: 10.1038/ncprheum0652
12. Hennessy, S., Palumbo Freeman, C., Cunningham, F.: US Government claims databases. In: Strom, B.L., Kimmel, S.E., Hennessy, S. (eds.) *Pharmacoepidemiology*, pp. 209–223. Wiley-Blackwell, Oxford, UK (2012)
13. Porter, J., Love, D., Costello, A., Peters, A., Rudolph, B.: All-payer claims database development manual: Establishing a foundation for health care transparency and informed decision making. <https://www.apcdouncil.org/manual> (2015). Accessed 15 June 2016
14. Agency for Healthcare Research and Quality Healthcare Cost and Utilization Project (HCUP). <http://www.hcup-us.ahrq.gov/> (2016). Accessed 16 June 2016

Modul 3

Alters- und geschlechtsspezifische Kosten sowie die Versorgung mit medikamentösen Therapien von ADHS-Patienten

Klora, Mike

Zeidler, Jan

Lublow, Dennis,

Linder, Roland

Verheyen, Frank

Graf von der Schulenburg, J.-Matthias

Das Gesundheitswesen 2015; 78(7): e23-e29.

Alters- und geschlechtsspezifische Kosten sowie die Versorgung mit medikamentösen Therapien von ADHS-Patienten

(Age- and gender-specific costs as well as drug therapies of ADHD patients)

M. Sc. Mike Klora¹

Dr. Jan Zeidler¹

Dennis Lublow¹

Prof. Dr. Roland Linder²

Dr. Frank Verheyen²

Prof. Dr. J.-Matthias Graf von der Schulenburg¹

Institutsangaben

¹ Center for Health Economics Research Hannover (CHERH), Leibniz Universität Hannover, Hannover, Deutschland

² Wissenschaftliches Institut der TK für Nutzen und Effizienz im Gesundheitswesen, Hamburg, Deutschland

Korrespondenzadresse

M.Sc. Mike Klora

Leibniz Universität Hannover,

Center for Health Economics Research Hannover (CHERH)

Otto-Brenner-Straße 1, D-30159 Hannover

Telefon: +49 511 762 19417

E-Mail: mk@cherh.de

Zusammenfassung

Hintergrund und Ziel der Arbeit

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) stellt eine der am häufigsten diagnostizierten psychischen Störungen bei Kindern und Jugendlichen dar. Persistenzraten von bis zu 60 % zeigen zudem die Bedeutung der Krankheit bis in das Erwachsenenalter. Ziel der vorliegenden Studie ist es, die Behandlungskosten von ADHS-Patienten in einer detaillierten Altersschichtung auch für die erwachsenen Erkrankten aufzuzeigen. Die Versorgungssituationen wird zudem im Bereich der Medikation sowie Ergotherapie und multimodalen Behandlung dargestellt. Weiterhin soll retrospektiv überprüft werden, ob Methylphenidat bereits vor seiner Zulassung für Erwachsene im Jahr 2011 zur Behandlung von erwachsenen ADHS-Patienten eingesetzt wurde.

Methoden

Grundlage waren GKV-Routinedaten der Techniker Krankenkasse. Einschlusskriterien waren eine gesicherte ambulante ADHS-Diagnose oder stationäre Hauptdiagnose jeweils in den Jahren 2006–2008 sowie eine durchgängige Versicherungsdauer in diesen Jahren. Die Daten der einzelnen Versorgungsbereiche wurden mithilfe eines Kontrollgruppendesigns analysiert (1:3). Kostendifferenzen wurden ebenso untersucht wie die Odds Ratios der Komorbiditätenbelastung und Arzneimittelprävalenzen für Atomoxetin und Methylphenidat.

Ergebnisse

77,9 % der 21179 identifizierten ADHS-Patienten waren männlich und das durchschnittliche Alter betrug 16,5 Jahre ($\pm 11,1$). Die durchschnittlichen Gesamtkosten über alle Patienten bezifferten sich auf 2 032 € ($\pm 4 112$). Die Odds Ratio lag für die Indikation umschriebener Entwicklungsstörungen schulischer Fertigkeiten am höchsten (15,4) und unterschied sich dabei zwischen den Geschlechtern (W: 24,0 vs. M: 14,2). Die Verordnungsprävalenz bezogen auf die untersuchten Arzneimittel war bei den männlichen Patienten höher als bei den weiblichen (bei Atomoxetin: 7,2 vs. 5,9 % und bei Methylphenidat: 59,1 vs. 48,4 %).

Diskussion

Diese Studie liefert wichtige Erkenntnisse zur Bedeutung des erwachsenen ADHS-Kollektivs. Es konnten steigende Kosten bei den erwachsenen ADHS-Patienten nachgewiesen werden. Zudem erfolgte eine Medikation der über 18-Jährigen mit Methylphenidat, so dass die Verschreibungsrealität bereits vor 2011 einen Einsatz dieses Wirkstoffs für Erwachsene abbildet und die Zulassung im Rahmen einer gesteigerten Handlungssicherheit für die Ärzte konsequent war.

Abstract

Background and Objectives

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most commonly diagnosed mental disorders in children and adolescents. The rate of persistence into adulthood varies up to 60 % and shows the importance of the disease. Here we present age-stratified cost information on adult patients, as well as data on occupational therapy, medication and multimodal treatment. Furthermore, we also investigated retrospectively if methylphenidate was prescribed for adults already before its approval in 2011.

Methods

Claims data of a major German insurance fund (Techniker Krankenkasse) was available. Inclusion criteria were patients with ADHD diagnosis, either hospitalized or treated on an outpatient basis in 2006, 2007 and 2008 and insured over this period. This enabled identifying this disease as chronic. The data were analyzed as part of a control group design (1:3). Cost differences were examined as also the odds ratios for the burden of comorbidities and use of atomoxetine and methylphenidate.

Results

77.9 % of the identified ADHD patients were male (mean age: 16.5 years \pm 11.1). The mean total costs of patient treatment were € 2,032 (\pm 4,112). The odds ratio was highest for the indication developmental disorders of scholastic skills (15.4) and differed between the sexes (female: 24.0 vs. male: 14.2). Drug prescription was higher in male than in female patients (atomoxetine: 7.2 vs. 5.9 % and methylphenidate 59.1 vs. 48.4 %).

Discussion

This study provides important insights into the importance of the adult ADHD collective. There were increasing resource consumption identified in adult ADHD patients. In addition, methylphenidate was used off-label for treating adults already before 2011 and its approval in 2011 provided increased certainty for physicians regarding prescription of this drug.

Einleitung

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) stellt mit einer Prävalenzrate von ca. 3 bis 5 % eine der am häufigsten diagnostizierten psychischen Störungen bei Kindern und Jugendlichen dar [1–3]. Die Kernsymptome umfassen dabei die Beeinträchtigung der Aufmerksamkeit sowie Störungen im Bereich der Affekt- und Impulskontrolle sowie eine motorische (Hyper-) Aktivität [4–6]. In den letzten Jahren hat die Krankheit auch im Bereich der Erwachsenen eine vermehrte öffentliche Aufmerksamkeit erfahren. Dies liegt darin begründet, dass ADHS in bis zu 60 % der Fälle in das Erwachsenenalter persistiert [7]. Direkte Kosten von 341 Mio. € im Jahr 2006 zeigen die ökonomische Bedeutung dieses Krankheitsbildes in Deutschland. Weiterhin sind indirekte Kosten etwa durch Arbeitsunfähigkeit zusätzlich zu berücksichtigen [8]. Ein Review von Le et al. (2014) fasst die europäischen Studien zur ökonomischen Bedeutung der ADHS-Erkrankung zusammen [9]. In Bezug auf die indirekten Kosten wurden bspw. zwei Studien identifiziert, die sich mit den ökonomischen Auswirkungen von ADHS durch Produktivitätsverluste befassen. Diese belaufen sich auf zwischen 781 € [10] und 1 845 € [11] pro Familienmitglied.

Neben der ADHS-Erkrankung sind simultan auftretende Komorbiditäten zu beachten. Wichtige Komorbiditäten können aus dem Vorkommen in der wissenschaftlichen Literatur abgeleitet werden und beeinflussen die Kostenstruktur [3, 12].

Bei bisherigen Kostenuntersuchungen werden die erwachsenen ADHS-Patienten aggregiert als „über 18-Jährige“ ausgewiesen und auch im Rahmen der relevanten Kostenunterschiede bzgl. des Geschlechts besteht Forschungsbedarf [13]. Weitere Untersuchungen zu GKV-Routinedaten befassen sich mit Unterschieden der Methodik zur indikationsspezifischen Kostenberechnung sowie den Kosten bei (nicht-)persistenten Patienten [14, 15]. Somit wird die Forschungslücke im Bereich Kosten durch eine detaillierte Alters- und Geschlechtsschichtung adressiert. Weiterhin soll retrospektiv überprüft werden, ob Methylphenidat bereits vor seiner Zulassung für Erwachsene im Jahr 2011 zur Behandlung von erwachsenen ADHS-Patienten eingesetzt wurde.

Die Behandlung der ADHS-Erkrankung erfolgt in der Regel über ein multimodales Behandlungskonzept. Hierbei ist es von der Schwere der Krankheit abhängig, inwieweit verhaltenstherapeutische Maßnahmen als Behandlung ausreichen. Sind die Symptome stark ausgeprägt und spitzen sich krisenhaft zu, ist eine zusätzliche Pharmakotherapie indiziert [16]. Im Rahmen der medikamentösen Behandlung ist Methylphenidat als Medikament erster Wahl sowie Atomoxetin als Medikament zweiter Wahl empfohlen [17]. Etwa 37 % aller neu diagnostizierten ADHS-Patienten in Deutschland zwischen 3 und 17 Jahren erhalten eine Medikation mit einem der beiden Wirkstoffe [18].

Der Sachverständigenrat (SVR) stellte zudem in seinem Sondergutachten von 2009 Abweichungen zu Leitlinienempfehlungen fest. So steht - entgegen den vorgeschlagenen Maßnahmen multimodaler und verhaltenstherapeutischer Behandlungen - die Medikation seitens der Ärzte im Vordergrund [19]. Es stellt sich daher die Forschungsfrage, welche Prävalenzen multimodale oder ergotherapeutische Behandlungen im Vergleich zu einer Medikation aufweisen, zumal das zentrale adhs-netz hierzu in seiner Stellungnahme zum Gutachten des SVR ergänzend feststellt, dass Pharmakotherapie zwar ein wesentlicher Bestandteil sei, jedoch auch nicht bei jedem Patienten als notwendig erachtet wird und zumindest in ein multimodales Behandlungskonzept einzubetten sei [20].

Weiterhin weist der SVR daraufhin, dass die altersbezogenen Schnittstellenprobleme der Patienten stärker berücksichtigt werden müssen und dass Studien für die Anwendung medikamentöser Behandlungen in großer Zahl ausschließlich für die 6- bis 18-Jährigen existieren [19]. Dies betrifft in erster Linie klinische Studien, jedoch lässt sich aus diesem Sachverhalt der Forschungsbedarf im Rahmen der medikamentösen Versorgung von erwachsenen Patienten ableiten. Zusammenfassend können als Forschungsfragen die Untersuchung der Ressourceninanspruchnahme in Form der Kosten über die Versorgungsbereiche im Vergleich zu einer Kontrollgruppe und die Versorgungsinanspruchnahme im Bereich der Ergotherapie/multimodalen Behandlung sowie Medikation der erwachsenen ADHS-Patienten im Zusammenhang mit alters- und geschlechtsspezifischen Unterschieden benannt werden.

Methodik

Studienpopulation und Datengrundlage

Der Studie liegen anonymisierte Routinedaten der Techniker Krankenkasse (TK) im Zeitraum von 2006 bis 2008 zu Grunde. In 2008 umfasste das Versichertenkollektiv der TK 6,4 Mio. Personen [21]. Für die Untersuchungen wurde die Perspektive der Krankenkasse als Kostenträger eingenommen. Als Einschlusskriterien musste mindestens eine gesicherte ambulante Diagnose oder stationäre Diagnose jeweils in 2006, 2007 und 2008 erfolgt sein. Eine durchgängige Versicherungsdauer für die betrachteten drei Jahre wurde vorausgesetzt. Plausibilisierungskontrollen wurden durchgeführt und nicht plausible oder fehlende Datensätze wurden ausgeschlossen. So wurden Behandlungsfälle entfernt, wenn sie im Saldo negative Kosten aufwiesen. Hochkostenfälle verblieben hingegen in der Auswertung. Grundlage der Identifizierung der ADHS-Patienten war das ICD-10-GM-System mit den ICD-Schlüsseln F90.0, F90.1, F90.8 oder F90.9.

Neben den Stammdaten (Alter und Geschlecht) der Patienten standen Informationen zu ambulanten Behandlungen und stationären Aufenthalten sowie ambulante Arzneimittelverordnungen, Rehabilitationen, Heil- und Hilfsmitteln und Daten zur Arbeitsunfähigkeit zur Verfügung.

Studiendesign

Durch ein nach Alter und Geschlecht adjustiertes Kontrollgruppendesign im Verhältnis 3:1 wurden Unterschiede zu einer nicht an ADHS erkrankten Population erfasst. Die Altersschichtung erfolgte in 5-Jahresschritten und die Ergebnisse werden des Weiteren in ihrer Geschlechtsverteilung dargestellt. Der Vorlauf durch die Jahre 2006 und 2007 stellte sicher, dass die Krankheit chronisch vorlag, so dass ausschließlich 2008 als Analysejahr herangezogen wurde.

Kostenvergleiche wurden anhand der ADHS-Gruppe sowie durch die inkrementellen Kosten, definiert als durchschnittliche Differenz der Kosten der ADHS-Patienten im Vergleich zu den nicht-erkrankten Patienten, untersucht..

Arzneimittelverordnungen wurden anhand ihres Abgabedatums dem Studienzeitraum zugeschlüsselt und sind als Nettobeträge ohne Zuzahlungen oder Rabatte ausgewiesen. Ergotherapeutische Maßnahmen wurden mithilfe der Positionsnummern 540*, 541* und 542* im Zusammenwirken mit dem Leistungstext *Ergo* identifiziert. Multimodale Behandlungspfade wurden berücksichtigt. Ihre Definition erfolgte durch ein simultanes Auftreten von einer Medikamentenbehandlung mit Atomoxetin oder Methylphenidat sowie einer ergotherapeutischen Behandlung im Jahr 2008.

Ausgewählte Komorbiditäten wurden mithilfe der Odds Ratios von ADHS-Patienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe berücksichtigt [22]. Wissenschaftlich relevante Komorbiditäten sind die depressive Episode und rezidivierende depressive Störung (F32*;F33*), psychische und mentale Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen (F10*-F19*), Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen (S00*-T98*), phobische Angststörungen und andere Angststörungen (F40*;F41*) sowie umschriebene Entwicklungsstörungen schulischer Fertigkeiten (F81*) [23]. Weiterhin wurde die Arzneimittelinanspruchnahme durch die ATC-Codierungen N06BA04 für Methylphenidat und N06BA09 für Atomoxetin selektiert, wobei auch noch weitere Wirkstoffe Einsatz im Bereich ADHS finden wie beispielsweise Amphetamine [23]. Zudem wurde die Ordnungsprävalenz der beiden Wirkstoffe berechnet.

Auswertungssoftware und Teststatistiken

Grundlage für die statistischen Auswertungen waren die Microsoft Office Programme Excel und Access sowie IBM SPSS. Da Normalverteilungen für die Kosten sowie die Inanspruchnahme medizinischer Leistungen nicht nachzuweisen waren, wurde für unverbundene Stichproben der U-Test nach Whitney und Mann für zwei Gruppen sowie der Kruskal-Wallis Test für mehr als zwei Gruppen angewandt. Für verbundene Stichproben war der Wilcoxon-Rangsummentest für zwei Gruppen und der Friedman-Test für mehr als zwei Gruppen relevant. Signifikanz wurde bei allen Tests bei einem Niveau $\leq 0,05$ festgelegt.

Ergebnisse

Der Aufgriff umfasste 21.179 ADHS-Patienten und somit abgeleitet eine Prävalenzrate anhand des Gesamtkollektivs der TK von 0,33 % (weiblich: 0,14 %; männlich 0,50 %). Für die erwachsenen Patienten war die Prävalenzrate mit 0,08 % gering, während die Prävalenzrate für die männlichen ADHS-Patienten im Alter von 13 bis 17 Jahren mit 3,49 % am höchsten war (Tabelle 1). Von den identifizierten Patienten erhielten im Gesamtzeitraum alle Patienten eine ambulante gesicherte Diagnose und 723 eine stationäre Hauptdiagnose. Das durchschnittliche Alter des Studienkollektivs betrug 16,5 Jahre ($\pm 11,1$ Jahre) zum Jahr 2008. Männliche Versicherte waren durchschnittlich 15,3 ($\pm 9,1$) Jahre und weibliche Versicherte 20,6 ($\pm 15,8$) Jahre alt. Der Anteil der männlichen Personen innerhalb der Studienpopulation betrug 77,9 %.

Tabelle 1: Alters- und Geschlechtsverteilungen für das Jahr 2008

Altersgruppe	Weiblich	Männlich	Gesamt	Verhältnis männlich/weiblich	TK-Kollektiv Weiblich (Prävalenz)	TK-Kollektiv Männlich (Prävalenz)	TK-Kollektiv Gesamt (Prävalenz)
0-5	13 (0,3 %)	63 (0,4 %)	76 (0,4 %)	4,85	167721 (0,01 %)	176926 (0,03 %)	344647 (0,02 %)
6-12	1710 (36,5 %)	6661 (40,4 %)	8371 (39,5 %)	3,90	247699 (0,69 %)	260770 (2,55 %)	508469 (1,65 %)
13-17	1497 (32,0 %)	6887 (41,7 %)	8384 (39,6 %)	4,60	186940 (0,80 %)	197550 (3,49 %)	384490 (2,18 %)
18-22	402 (8,6 %)	1648 (10,0 %)	2050 (9,7 %)	4,10	2548283 (0,06 %)	2654779 (0,11 %)	5203062 (0,08 %)
23-27	104 (2,2 %)	297 (1,8 %)	401 (1,9 %)	2,86			
28-32	71 (1,5 %)	135 (0,8 %)	206 (1,0 %)	1,90			
33-37	82 (1,8 %)	91 (0,6 %)	173 (0,8 %)	1,11			
38-42	154 (3,3 %)	143 (0,9 %)	297 (1,4 %)	0,93			
43-47	194 (4,1 %)	160 (1,0 %)	354 (1,7 %)	0,82			
48-52	139 (3,0 %)	139 (0,8 %)	278 (1,3 %)	1,00			
53-57	94 (2,0 %)	98 (0,6 %)	192 (0,9 %)	1,04			
58-62	67 (1,4 %)	60 (0,4 %)	127 (0,6 %)	0,90			
63-67	55 (1,2 %)	46 (0,3 %)	101 (0,5 %)	0,84			
68-92	92 (2,0 %)	71 (0,4 %)	169 (0,8 %)	0,77			
Gesamt	4680 (100,0 %)	16499 (100,0 %)	21179 (100,0 %)	3,53	3150643 (0,14 %)	3290025 (0,50 %)	6440668 (0,33 %)

20,5 % der Patienten waren im Jahr 2008 18 Jahre oder älter. Während in den jüngeren Altersstrata die männlichen Patienten häufiger an ADHS erkrankt waren, waren es in den Gruppen ab 38 Jahren bis auf eine Ausnahme die weiblichen Patienten. Da in der Altersgruppe der 68- bis 72-Jährigen die Patientenanzahl unter 100 Personen fiel, erfolgte eine Zusammenfassung der über 68-Jährigen in eine Gruppe, um eine ausreichende Anzahl von Patienten sowie Aussagekraft sicherzustellen (Tabelle 1).

Die Gesamtkosten der weiblichen Patienten lagen 2008 mit 148 € signifikant höher als bei den männlichen Patienten. Die inkrementellen Kosten zur jeweiligen Kontrollgruppe hingegen lagen bei den männlichen Patienten höher (1.403 € zu 1.340 €) (Tabelle 2).

In dem Teilbereich der Arzneimittelkosten zeigte sich, dass diese für die männlichen Patienten ähnlich hoch ausfielen wie für die weiblichen Patienten. Für 2008 betrugen die inkrementellen Verordnungskosten der männlichen Patienten 402 € und der weiblichen Patienten 368 € (Tabelle 2).

Es zeigte sich weiterhin, dass die Gruppe der 6- bis 12-Jährigen die höchsten inkrementellen Kosten aufwies und diese Unterschiede signifikant waren. Im Jahr 2008 lagen die inkrementellen Kosten dieser Alterskohorte bei 1.623 € und damit höher als in der Gruppe der 0 bis 5-Jährigen mit 1.430 €, der 13- bis 17-Jährigen mit 1.286€ und der über 18-Jährigen mit 1.140 €. Wird die Gruppe der über 18-Jährigen weiter aufgegliedert, zeigt sich jedoch, dass die höchsten inkrementellen Kosten in der Gruppe der 38-bis 42-Jährigen liegen (2.379 €) (Tabelle 3).

In den aggregierten Altersschichten der 13- bis 17-Jährigen sowie der über 18-Jährigen liegen die inkrementellen Gesamtkosten der weiblichen Patienten höher als die der männlichen Patienten (13- bis 17-Jährige: 1.335€ weiblich vs. 1.276 € männlich; über 18-Jährige: 1.281€ vs. 1.068 €), während für die Jugendlichen das Gegenteil gilt (0- bis 5-Jährigen: 1.132 € vs. 1.492 €; 6 bis 12 Jahre: 1.396 € vs. 1.681 €). Für die genauere Unterteilung der über 18-Jährigen ergibt sich ein differenzierteres Bild mit einer Spannbreite einer Differenz von -1.933 € (weiblich zu männlich) in der Altersgruppe der 58 bis 62 Jahre bis hin zu 1.277 € in der Altersgruppe der 43- bis 47-Jährigen.

Tabelle 2: Geschlechtsspezifische Kostenverteilung über die Versorgungsbereiche (2008; in €; [SD])

Kostenbereich	Weiblich			Männlich			Gesamt		
	ADHS	Kontroll- gruppe	Inkrement	ADHS	Kontroll- gruppe	Inkrement	ADHS	Kontroll- gruppe	Inkrement
Heil- und Hilfsmittel	187 [566]	90 [560]	97	169 [598]	86 [700]	83	173 [591]	87 [671]	86
Ärztliche Leistungen des ambu- lanten Sektors	717 [697]	281 [390]	436	619 [694]	199 [372]	420	640 [696]	217 [378]	423
Stationärer Sektor	607 [3222]	263 [2334]	344	585 [3326]	179 [2186]	406	590 [3303]	198 [2219]	392
Arzneimittel	501 [1275]	133 [1196]	368	510 [1386]	108 [1450]	402	508 [1362]	113 [1398]	395
Krankengeld	26 [519]	24 [448]	2	19 [416]	7 [341]	12	20 [441]	12 [367]	8
Rehabilitation	54 [724]	10 [197]	44	24 [474]	7 [226]	17	31 [540]	8 [220]	23
Institutsambulanzen	55 [214]	6 [99]	49	74 [254]	8 [84]	66	70 [246]	7 [88]	63
Gesamt	2147 [4155]	807 [3116]	1340	1999 [4122]	596 [3127]	1403	2032 [4122]	642 [3126]	1390

Tabelle 3: Alters- und geschlechtsspezifische Gesamtkostenverteilung (2008; in €; [SD])

Kostenart	Altersgruppe	ADHS weiblich	Kontrollgruppe weiblich	Inkrement weiblich	ADHS männlich	Kontrollgruppe Männlich	Inkrement	ADHS gesamt	Kontrollgruppe gesamt	Inkrement gesamt
Gesamtkosten	0-5	1560 [783]	428 [376]	1132	2213 [3822]	721 [116]	1492	2101 [3498]	671 [1073]	1430
	6-12	1855 [3154]	459 [1441]	1396	2215 [4073]	535 [2097]	1680	2142 [3906]	519 [1980]	1623
	13-17	1981 [4118]	646 [2252]	1335	1820 [3860]	544 [3090]	1276	1848 [3907]	562 [2958]	1286
	18-22	1639 [3045]	960 [3865]	679	1440 [3841]	556 [2880]	884	1479 [3699]	634 [3102]	845
	23-27	2379 [5348]	723 [1646]	1656	1950 [4218]	560 [2045]	1390	2061 [4535]	602 [1950]	1459
	28-32	4156 [8018]	1319 [2848]	2837	2596 [5251]	618 [3005]	1978	3134 [6366]	860 [2969]	2274
	33-37	3188 [5255]	1116 [2315]	2072	2258 [3515]	1279 [9849]	979	2699 [4437]	1201 [7312]	1498
	38-42	3294 [5748]	1246 [2821]	2048	3560 [9568]	825 [3519]	2735	3422 [7811]	1043 [3181]	2379
	43-47	2954 [5482]	914 [2083]	2040	1881 [2640]	1118 [4479]	763	2469 [4456]	1006 [3383]	1463
	48-52	2537 [3815]	2016 [8085]	521	1949 [2844]	1299 [7865]	650	2243 [3372]	1658 [7979]	585
	53-57	2719 [4679]	1651 [4147]	1068	3086 [4999]	2433 [14251]	653	2907 [4836]	2050 [10585]	857
	58-62	2356 [3471]	2430 [8081]	-74	3837 [10189]	1988 [5353]	1859	3056 [7448]	2221 [6922]	835
	63-67	4327 [10240]	2133 [7882]	2194	3461 [7594]	2157 [4427]	1304	3933 [9098]	2144 [6529]	1789
	68-92	3506 [4696]	2958 [7300]	548	3936 [5407]	3615 [7450]	321	3686 [4996]	3234 [7363]	452
	Gesamt	2147 [4155]	807 [3116]	1340	1999 [4122]	596 [3127]	1403	2032 [4121]	642 [3126]	1390

Die Odds Ratio für die Komorbidität der depressiven Erkrankungen entsprach 5,09, jedoch mit geschlechtsspezifische Unterschieden: Mit 6,70 lag die Odds Ratio der männlichen Patienten höher als die der weiblichen Patienten mit 4,03 (Tabelle 4). Wurde die Odds Ratio zusätzlich nach Altersschichtung spezifiziert, zeigte sich, dass die Altersgruppe der 68-Jährigen und älter für die weiblichen Patienten eine höhere Odds Ratio aufwies als für die männlichen Betroffenen.

Tabelle 4: Komorbiditätsanteile und Odds Ratio (2008)

Komorbidität	ADHS Weiblich (%)	Kontrollgruppe Weiblich (%)	Odds Ratio weiblich	ADHS männlich (%)	Kontrollgruppe männlich (%)	Odds Ratio männlich	ADHS Gesamt (%)	Kontrollgruppe gesamt (%)	Odds Ratio gesamt
Depressive Episode und rezidivierende depressive Störung (F32*;F33*)	14,1 %	3,9 %	4,03	5,3 %	0,8 %	6,70	7,3 %	1,5 %	5,09
Psychische und mentale Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen (F10*-F19*)	2,6 %	1,2 %	2,20	2,1 %	0,7 %	3,09	2,2 %	0,8 %	2,79
Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen (S00*-T98*)	37,4 %	27,8 %	1,55	38,5 %	31,5 %	1,36	38,2 %	30,7 %	1,40
Phobische Angststörungen und andere Angststörungen (F40*;F41*)	8,1 %	2,7 %	3,19	3,5 %	1,0 %	3,75	4,5 %	1,4 %	3,48
Umschriebene Entwicklungsstörungen schulischer Fertigkeiten (F81*)	12,6 %	0,6 %	24,01	14,4 %	1,2 %	14,16	14,0 %	1,1 %	15,39

Auch für die Komorbiditäten der psychischen und mentalen Verhaltensstörung durch psychotrope Substanzen und der Angststörungen wiesen die männlichen Patienten eine insgesamt höhere Odds Ratio auf. Dieser Trend wurde jedoch nicht in allen einzelnen Altersschichten identifiziert.

Die medikamentöse Versorgungsprävalenz für 2008 bezogen auf die Arzneimittel betrug für beide Geschlechter 6,9 % bei Atomoxetin und 56,8 % für Methylphenidat. Männliche Patienten bekamen hierbei im Vergleich zu den weiblichen Betroffenen häufiger Atomoxetin (7,2 % vs. 5,9 %) sowie Methylphenidat (59,1 % vs. 48,4 %) verschrieben.

Tabelle 5: Alters- und geschlechtsspezifische Arzneimittelverwendung Methylphenidat/Atomoxetin in 2008

Altersgruppe	Methylphenidat				Atomoxetin			
	Weiblich		männlich		weiblich		männlich	
	N	% der Altersgruppe	N	% der Altersgruppe	N	% der Altersgruppe	N	% der Altersgruppe
0-5	-	0,0 %	7	11,1 %	-	0,0 %	1	1,6 %
6-12	956	55,9 %	4199	63,0 %	130	7,6 %	564	8,5 %
13-17	887	59,3 %	4575	66,4 %	101	6,7 %	526	7,6 %
18-22	178	44,3 %	684	41,5 %	27	6,7 %	76	4,6 %
23-27	48	46,2 %	85	28,6 %	4	3,8 %	5	1,7 %
28-32	22	31,0 %	31	23,0 %	1	1,4 %	4	3,0 %
33-37	23	28,0 %	35	38,5 %	2	2,4 %	2	2,2 %
38-42	51	33,1 %	43	30,1 %	3	1,9 %	2	1,4 %
43-47	47	24,2 %	38	23,8 %	3	1,5 %	6	3,8 %
48-52	41	29,5 %	37	26,6 %	2	1,4 %	1	0,7 %
53-57	10	10,6 %	13	13,3 %	-	0,0 %	-	0,0 %
58-62	1	1,5 %	5	8,3 %	-	0,0 %	1	1,7 %
63-67	-	0,0 %	4	8,7 %	1	1,8 %	-	0,0 %
68 und älter	3	3,3 %	3	4,2 %	-	0,0 %	1	0,6 %
Gesamt	2267	48,4 %	9759	59,1 %	274	5,9 %	1189	7,2 %

Die Schichtung nach Alter und Geschlecht für Methylphenidat und Atomoxetin zeigte für männliche und weibliche Patienten signifikant unterschiedliche Verteilungen (Tabelle 5).

Es zeigte sich, dass 12.026 Patienten eine Methylphenidatbehandlung, 2.230 Personen eine Ergotherapie und 1.203 Versicherte mit einer Kombination aus beiden Alternativen behandelt wurden. Für Atomoxetin ergaben sich 1.463 Patienten mit einer Einzeltherapie und 202 Personen mit einer Kombination aus ergotherapeutischen Maßnahmen und einer Atomoxetinbehandlung. Dies entspricht einer Relevanz der multimodalen Therapie von 7,9 % bezogen auf alle Erkrankten.

Diese Form der Behandlung wurde überwiegend von männlichen Patienten genutzt und eine Angleichung der geschlechtsspezifischen Unterschiede fand mit ansteigendem Alter statt. Zudem waren 11,1 % aller Methylphenidatnutzer und 9,1 % aller Atomoxetinnutzer 18 Jahre und älter.

Diskussion

Die Forschungsfragen umfassten die Darstellung der Behandlungsprävalenz von Atomoxetin/Methylphenidat sowie multimodaler und ergotherapeutischer Behandlung nach Alters- und Geschlechtsschichtung. Insbesondere die Off-Label-Verschreibungen von Methylphenidat im erwachsenen Alter und deren Ausmaß waren von Interesse. Zudem wurden aufgrund der fehlenden Evidenz auch die Kosten detailliert nach Alter dargestellt.

Das höhere Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten von 3,5 wird auch in anderen Studien deutlich. Die KiGGs-Studie erhebt in diesem Zusammenhang eine etwa viereinhalbmal höhere Häufigkeit von Jungen im Vergleich zu Mädchen im Alter von 3 bis 17 Jahren [3]. Auch im erwachsenen Alter wird das höhere Verhältnis von männlichen zu weiblichen Patienten in dieser Studie (2:1) durch andere Studien bestätigt (2-3:1) [24]. Dies ist auch im Zusammenhang mit dem geringeren Durchschnittsalter männlicher Patienten zu interpretieren. Weibliche Patienten gehören eher dem unaufmerksamen Subtypus an und werden möglicherweise nicht erkannt, wohingegen die männlichen Patienten impulsiver auftreten [25]. Der Mehrwert der vorliegenden Studie und damit einhergehend ein Erkenntnisgewinn betrifft die Tatsache, dass ab der Altersklasse der 38- bis 42-Jährigen mehr weibliche Patienten als männliche erkrankt sind. Die Gründe hierfür sind weiter zu untersuchen.

Die Auswertung zeigt eine hohe Relevanz der ADHS-Erkrankung auch bei den über 18-Jährigen. Diese Altersgruppe erhielt zudem Verordnungen von Methylphenidat, was im Studienzeitraum nur unter bestimmten Voraussetzungen möglich war. Bedingungen, die dafür erfüllt sein müssen, sind die Verschreibung im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie, ein Therapiebeginn vor dem 18. Lebensjahr oder eine Verschreibung

außerhalb des Zulassungsbereichs (Off-Label-Use), da sich die Leitlinienempfehlung auf das Kindesalter beschränkte [26–28].

Bezogen auf das Geschlecht ließ sich ein Unterschied in der Verteilung der Kosten feststellen. Weibliche ADHS-Patienten bis 12 Jahre wiesen im Inkrement zur Kontrollgruppe sowie in ihren durchschnittlichen Kosten niedrigere Werte auf als die männlichen Betroffenen. Eine Vielzahl von Studien, exemplarisch sei hier Birnbaum et al. (2005) herausgestellt, wies ebenfalls für männliche Patienten höhere Kosten auf [29]. Eine Studie von Burd et al. (2003) jedoch dokumentiert für weibliche ADHS-Patienten im Mittel höhere Kosten [30]. Dies ist konsistent mit den Ergebnissen für die Kosten der Patienten ab 13 Jahren. Eine weitere Studie von Ray et al. (2006) ergab, dass ergotherapeutische Maßnahmen bei ADHS-Patienten lediglich über einen begrenzten Zeitraum erfolgen und auf längere Sicht und mit fortschreitendem Lebensalter einem Rückgang unterliegen, was zu sinkenden Kosten führt [31]. Die vorliegenden Ergebnisse zeigten in dem Bereich der Heil- und Hilfsmittel hingegen nicht durchgängig abnehmende Kosten. Dies kann u.a. daran liegen, dass Ergotherapie nur einen Teil der Heil- und Hilfsmittel ausmacht.

Weitere Erkenntnisse zeigen sich bei den Odds Ratios. Dieses Chancenverhältnis, an einer depressiven Episode oder rezidivierenden depressiven Störung zu erkranken, ist im Vergleich zur betrachteten Kontrollgruppe um das 5-fache erhöht. Eine Studie von Kessler et al. (2006) kommt bei einer Analyse von Personen mit depressiven Störungen auf eine Odds Ratio von 2,7. Einschränkungen in der Vergleichbarkeit liegen möglicherweise in der Studienpopulation begründet, da diese ausschließlich Patienten zwischen 18 und 44 Jahren umfasste [32].

Michielsen et al. (2013) zeigen, dass komorbide Depression sowie Angststörung auch für ältere ADHS-Patienten (60 bis 94 Jahre) von Bedeutung sind und im höheren Maße auftreten als in der Kontrollgruppe [33].

Die vorliegende Untersuchung zeigt insgesamt, dass die ADHS-Erkrankung mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für bestimmte Nebenerkrankungen einhergeht. Die ICD-10 Codes V01-X59 wurden nicht gesondert betrachtet, obwohl die Codes spezifische Unfälle abbilden. Unfälle haben für die Untersuchung von ADHS-Patienten generell eine hohe Relevanz, jedoch weisen in dem vorliegenden Datensatz nur 15 von 21.179 eine Codierung aus dem Bereich der ICD V01-X59 auf, so dass diese Diagnosen nicht näher untersucht worden sind. Unfallbedingte Verletzungen, Vergiftungen und Verätzungen sind jedoch durch die Codes S00 bis T99 abgedeckt und wurden in der Analyse berücksichtigt. An dieser Stelle erfolgen deshalb Hinweise zur wissenschaftlichen Literatur bezogen auf Unfall-Odds Ratios und Kosten:

Kinder mit ADHS weisen in der Studie von Swensen et al. (2004) eine höhere Wahrscheinlichkeit auf mindestens einen Unfall zu erleben als Kinder ohne ADHS (28% vs. 18%). Dies gilt entsprechend für Heranwachsende (32% vs. 23%) und Erwachsene (38% vs. 18%). Die Odds

Ratio für das erhöhte Risiko eines Unfalls lag insgesamt bei 1,7. Auch wenn die unfallbezogenen Behandlungskosten sich von erwachsenen ADHS-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant unterscheiden (486 \$ vs. 146 \$), gilt dies für die Kinder und Heranwachsenden nicht [34]. Eine weitere Studie von Lange et al. (2014) erhebt eine Odds Ratio bezogen auf Unfälle zwischen 1,6 und 1,8 für Kinder und Jugendliche. Zudem zeigt diese Untersuchung, dass keine Unterschiede in der Anzahl der Unfälle bestehen, wenn die Kinder und Jugendlichen mit ADHS-Medikation mit denen ohne Medikation verglichen werden [35]. Dalsgaard et al (2015) weisen in einer dänischen Studie nach, dass die Mortalitätsrate mit 5,85 auf 10.000 Personen-Jahre bei den ADHS-Patienten mehr als doppelt so hoch war wie bei nicht an ADHS erkrankten Patienten, wo sie 2,21 auf 10.000 Personen-Jahre betrug. Unfälle waren hierbei die Hauptursache [36].

Zudem ist in den Alterskohorten über 18 Jahre ein wesentlicher Arzneimittelverbrauch nachweisbar. Dies zeigt die Relevanz von Methylphenidat in der Behandlungsrealität von erwachsenen ADHS-Patienten als Off-Label-Gebrauch. Somit war es konsequent Methylphenidat auch für Erwachsene zuzulassen, um den Ärzten mehr Handlungssicherheit bei der Verschreibung für diese Patienten zu gewährleisten [37].

Limitationen

Die vorliegende Ausarbeitung gibt einen genaueren Einblick in die alters- und geschlechtsspezifischen Kosten und die Medikationen der ADHS-Patienten, dennoch sind auch Limitationen zu berücksichtigen.

Als eine Einschränkung dieser Ausarbeitung auf Grundlage von GKV-Routinedaten ist anzuführen, dass Diagnosen aus dem ambulanten Sektor ausschließlich quartalsweise vorlagen. Dieses ist aber insofern unkritisch, als dass hier eine Betrachtung der ADHS-Erkrankung auf Jahresbasis vorlag und es sich um eine systemimmanente Limitation handelt. Zudem sind Medikamentenverschreibungen im stationären Bereich nicht erfasst, da eine detaillierte Auflistung im Rahmen des DRG-Fallpauschalensystems unterbleibt. Weiterhin sind die Heilmittelpositionsnummern unzureichend für eine Zuordnung von Ergotherapie auf die ADHS-Patienten, da die Heilmittelpositionsnummer keine Anwendungsgebiete dokumentieren. Eine Überprüfung der Leitlinienumsetzung kann somit z.B. im Rahmen der Medikamentenversorgung geleistet werden, ist jedoch im Zusammenhang mit ergotherapeutischen Maßnahmen und multifaktoriellen Behandlungspfaden mit Schwierigkeiten behaftet. Jedoch zeigt der Kontrollgruppenansatz inkrementelle Heil- und Hilfsmittelkosten, die im wesentlichen durch die Ergotherapie getrieben werden. Dies rechtfertigt das Vorgehen dieser Arbeit. Das zentrale adhs-netz weist zudem darauf hin, dass keine zuverlässigen Studien über die Wirksamkeit von Ergotherapie als Behandlungsoption für ADHs vorliegen [20].

Es ist zudem festzustellen, dass die allgemein anerkannten Limitationen von GKV-Routinedaten im Rahmen der vorliegenden Studie zu berücksichtigen sind. Diese ergeben sich daraus, dass die Daten primär zu Abrechnungszwecken und nicht zur wissenschaftlichen Analyse erhoben worden sind [38].

Als Ausblick bleibt die Aufgabe, die Auswirkungen der Zulassung von Methylphenidat für die erwachsenen ADHS-Patienten zu erheben. Durch die Zulassung von Methylphenidat für Erwachsene (Medikinet adult) im Jahre 2011 ist eine Änderung der Kostenstruktur denkbar. Zwar ist die Preisstruktur der neuen Präparate derer der vorher verwendeten Präparate gleichgestellt, jedoch ist auch die Mengenkomponekte zu berücksichtigen. Das neue Präparat ermöglicht es, Erwachsenen, die bis dato, keine medikamentöse Behandlung erhielten neu auf Methylphenidat einzustellen. Somit ist eine Erhöhung der Verordnungsinzidenz zu vermuten [6].

Fazit

Es konnte gezeigt werden, dass die erwachsenen ADHS-Patienten einen wesentlichen Anteil am Gesamtkollektiv ausmachen (20,5 %). Dies unterstützte die Untersuchung der hiesigen Forschungsfragen der Kosten und medikamentösen und multimedialen Therapien für ADHS-Patienten nach Alter und Geschlecht. Die Medikation und multimodale Behandlung bedingt es, die für die erwachsenen ADHS-Patienten eingesetzten Therapien weiter zu evaluieren und auch im Rahmen von Leitlinien zu implementieren. Insbesondere in der Abbildung der Ergotherapie und deren Wirksamkeit besteht dringender Forschungsbedarf, da diese Behandlungsform eine hohe Inanspruchnahme bei der Behandlung von ADHS aufweist. Das erwachsenen ADHS-Kollektiv ist insofern auch von besonderer Bedeutung, da sich in den höheren Altersschichten im Kontrollgruppenvergleich teils deutlich höhere Kosten zeigen im Vergleich zu den jüngeren Alterskohorten. Zudem zeigt der Off-Label-Use von Methylphenidat, dass die Zulassung dieses Wirkstoffs für die erwachsenen Patienten ein konsequenter Schritt in Hinblick auf die Ergebnisse aus der Verschreibungsrealität war.

Literatur

1. Gebhardt B, Glaeske G. ADHS bei Kindern und Jugendlichen. Befragungsergebnisse und Auswertungen von Daten der Gmünder ErsatzKasse GEK. St.Augustin: Asgard-Verl; 2008
2. Jans T, Kreiker S, Warnke A. Multimodale Therapie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung im Kindesalter. *Der Nervenarzt* 2008; 79: 791–800
3. Schlack R, Mauz E, Hebebrand J, Hölling H. Hat die Häufigkeit elternberichteter Diagnosen einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) in Deutschland zwischen 2003–2006 und 2009–2012 zugenommen? *Bundesgesundheitsbl.* 2014; 57(7): 820–829
4. Schulte-Körne G. Diagnostik des ADHS. *Monatsschr Kinderheilkd.* 2008;156:740–7. doi:10.1007/s00112-008-1733-8.
5. Benkert D. Medikamentöse Therapie der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter in Deutschland: Eine systematische Übersichtsarbeit. Essen.
6. Gründer G, Benkert O (Hrsg.) (2012) *Handbuch der psychiatrischen Pharmakotherapie*. 2. Aufl. Heidelberg; 2012 SpringerMedizin
7. Rösler M, Römer K. ADHS mit Persistenz im Erwachsenenalter – Diagnostik. *Lege artis* 2014; 4(03): 168–170
8. Wehmeier PM, Schacht A, Rothenberger A. Change in the direct cost of treatment for children and adolescents with hyperkinetic disorder in Germany over a period of four years. *Child and Adolescent Psychiatry and Mental Health* 2009; 3: o. S.
9. Le HH, Hodgkins P, Postma MJ et al. Economic impact of childhood/adolescent ADHD in a European setting: the Netherlands as a reference case. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2014; 23(7): 587–598
10. Myren KJ, Thernlund G, Nylen A et al. Atomoxetine's Effect on Societal Costs in Sweden. *Journal of Attention Disorders* 2010; 13(6): 618–628
11. Hakkaart-van Roijen L, Zwirs, B. W. C., Bouwmans C et al. Societal costs and quality of life of children suffering from attention deficient hyperactivity disorder (ADHD). *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007; 16(5): 316–326

12. Gillberg C, Gillberg I, Rasmussen P et al. Co-existing disorders in ADHD - implications for diagnosis and intervention. *European Child & Adolescent Psychiatry*. 2004;13 Suppl 1:180-92.
13. Braun S, Zeidler J, Linder R et al. Treatment costs of attention deficit hyperactivity disorder in Germany. *The European journal of health economics : HEPAC ; health economics in prevention and care* 2013; 14: 939–945
14. Braun S, Russo L, Zeidler J, Linder R, Hodgkins P. Descriptive Comparison of Drug Treatment–Persistent, –Nonpersistent, and Nondrug Treatment Patients With Newly Diagnosed Attention Deficit/Hyperactivity Disorder in Germany. *Clinical Therapeutics*. 2013;35:673–685.
15. Zeidler J, Lange A, Braun S et al. Die Berechnung indikationsspezifischer Kosten bei GKV-Routinedatenanalysen am Beispiel von ADHS. *Bundesgesundheitsbl*. 2013; 56: 430–438
16. Dt.Ges.f. Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie u.a. (Hrsg.). Leitlinien zu Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. Mit 9 Tabellen. 3. Aufl. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2007
17. Kahl KG. Komorbidität und klinische Differenzialdiagnose. In: Kahl KG, Puls J. H., Schmid G, et al., Hrsg. *Praxishandbuch ADHS*. 2. Aufl. Stuttgart; 2012: 21–27
18. Lindemann C, Langner I, Kraut AA et al. Age-Specific Prevalence, Incidence of New Diagnoses, and Drug Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Germany. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology* 2012; 22(4): 307–314
19. Deutscher Bundestag (Hrsg.). *Koordination und Integration. Gesundheitsversorgung in einer Gesellschaft des längeren Lebens*. Bonn: Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen; 2009
20. Zentrales adhs-netzes. Stellungnahme des zentralen adhs-netzes zum Sondergutachten 2009 des Sachverständigenrates zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen; letzter Zugriff 06.02.2015 <http://www.zentrales-adhs-netz.de/fuer-therapeuten/stellungnahmen/stellungnahme/article/stellungnahme-des-zentralen-adhs-netzes-4.html>
21. Techniker Krankenkasse. *Geschäftsbericht 2008*. Herford; 2009
22. Glas AS, Lijmer JG, Prins MH et al. The diagnostic odds ratio: a single indicator of test performance. *Journal of clinical epidemiology* 2003; 56(11): 1129–1135

23. Kahl KG, Puls J. H., Schmid G et al. (Hrsg.) Praxishandbuch ADHS. 2. Aufl. Stuttgart; 2012
24. Retz-Junginger P, Rösler M, Müller R et al. Welchen Einfluss hat das Geschlecht auf das Inanspruchnahmeverhalten bei adulter ADHS im Rahmen einer Spezialambulanz? Psychiat Prax 2012; 39(07): 345–348
25. Biederman J, Mick E, Faraone SV, et al. Influence of Gender on Attention Deficit Hyperactivity Disorder in Children Referred to a Psychiatric Clinic. The American Journal of Psychiatry 2002; 159(1): 36–42
26. Grosse K, Skrodzki K. Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V.- Aktualisierte Fassung Januar 2007- ADHS bei Kindern und Jugendlichen-(Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung); Letzter Zugriff: 06.02.2015 <http://www.ag-adhs.de/uploads/Leitlinie2009.pdf><http://www.ag-adhs.de/uploads/Leitlinie2009.pdf>.
27. Littmann J, Günther R. Keine Leistungspflicht der GKV für Off-Label-Use beim Hyperaktivitäts- und Aufmerksamkeitsdefizit-Syndrom (ADHS). Medizinrecht 2007; 25: 565–566
28. Brummer D, Ludolph A, Connemann B. Pharmakotherapie der ADHS im Erwachsenenalter. Nervenheilkunde 2010; 1-2: 38–42
29. Birnbaum HG, Kessler RC, Lowe SW et al. Costs of attention deficit-hyperactivity disorder (ADHD) in the US: excess costs of persons with ADHD and their family members in 2000. Current Medical Research and Opinion 2005; 21: 195–205
30. Burd L, Klug MG, Coume MJ et al. Children and Adolescents With Attention Deficit-Hyperactivity Disorder: 1. Prevalence and Cost of Care,. Journal of Child Neurology 2003; 18: 555–561
31. Ray GT, Levine P, Croen LA et al. Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children- Excess Costs Before and After Initial Diagnosis and Treatment Cost Differences by Ethnicity. Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine 2006; 160: 1063–1069
32. Kessler RC, Adler L, Barkley R, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: Results from the National Comorbidity Survey Replication Am J Psychiatry 2006;163(4):716-23

33. Michielsen M, Comijs HC, Semeijn EJ et al. The comorbidity of anxiety and depressive symptoms in older adults with attention-deficit/hyperactivity disorder: A longitudinal study. *Journal of Affective Disorders* 2013; 148(2-3): 220–227
34. Swensen A, Birnbaum HG, Ben HR et al. Incidence and costs of accidents among attention-deficit/hyperactivity disorder patients. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine* 2004; 35(4): 346.e1-9
35. Lange H, Buse J, Bender S, Siegert J, Knopf H, Roessner V. Accident Proneness in Children and Adolescents Affected by ADHD and the Impact of Medication. *Journal of Attention Disorders* 2014: Epub ahead of print doi: 10.1177/1087054713518237
36. Dalsgaard S, Østergaard SD, Leckman JF et al. Mortality in children, adolescents, and adults with attention deficit hyperactivity disorder: a nationwide cohort study. *The Lancet* 2015. In Press. doi:10.1016/S0140-6736(14)61684-6
37. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (2011) Methylphenidat auch für Erwachsene: BfArM erweitert Zulassung. Pressemitteilung 02/11
38. Zeidler J, Braun S. Sekundärdatenanalysen. In: Schöffski O. / von der Schulenburg J.-M., Hrsg. *Gesundheitsökonomische Evaluationen*. 4. Aufl. Berlin, Heidelberg: Springer; 2012: 243–274

Modul 4

Costs and treatment patterns of incident ADHD patients - a comparative analysis before and after the initial diagnosis -

Klora, Mike

Zeidler, Jan

Linder, Roland

Verheyen, Frank

Graf von der Schulenburg, J.-Matthias

Health Economics Review 2015; 5:40; doi: 10.1186/s13561-015-0078-y.

RESEARCH

Open Access



Costs and treatment patterns of incident ADHD patients - a comparative analysis before and after the initial diagnosis -

Mike Klora^{1*}, Jan Zeidler¹, Roland Linder², Frank Verheyen² and J.-Matthias Graf von der Schulenburg¹

Abstract

Background and objectives: The costs and treatment patterns of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) are subjects of health services research in Germany and worldwide. Previous publications focused mainly on prevalent patients and thus research gaps were identified regarding costs and treatment patterns of incident patients before and after the first diagnosis.

Methods: Analyses were conducted using claims data obtained from a large German sickness fund (Techniker Krankenkasse). Inclusion criteria consisted of patients with at least two secured outpatient or one inpatient ADHD diagnosis in 2007. Incidence was ensured by defining a baseline period without ADHD-diagnosis in 2006. In addition to diseaserelated cost analyses compared to a control group including age group comparisons, comorbidities, the proportion of multimodal treatment and medication treatment patterns were described.

Results: In total, 9083 newly diagnosed ADHD patients were identified (73 % male; mean age: 12.9 years (SD: 10.3)). The mean total cost of ADHD patients during the year after the first diagnosis exceeded the mean total cost of the year before by 976 € (Difference-in-Difference-estimator: 1006 €). Our analyses have shown that 10 % of ADHD patients have been treated with multimodal therapy. In addition, 11 % of the investigated ADHD population have received methylphenidate or atomoxetine preceding the date of diagnosis in the relevant observation period.

Discussion: This study provides important insights into the costs as well as the treatment patterns of incident ADHD patients. ADHD-related costs and medications can be identified prior to the date of the first ADHD diagnosis. Although, multimodal therapy is presented as an optimal treatment option by many international guidelines and experts, its proportion for treatment is low (10 %).

Further research is necessary to identify reasons for the low proportion of multimodal therapy and (cost-)effectiveness has to be evaluated in comparison to other treatment options. In addition, ADHD-related costs could be identified before the first diagnosis is documented. The reasons for medication prior to diagnosis have to be further investigated.

Keywords: Claims data, Incidence, ADHD, Costs, Germany

Background

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) is one of the most common mental disorders among children and adolescents. The global prevalence has been reported to be between 3 and 5 % [1, 2]. ADHD is defined as a dysfunctional self-controlling ability. Symptoms of the disease are characterized by an attention deficit (e.g.

an inability to sustain attention on tasks or activities) accompanied with impulsivity and hyperactivity [3, 4]. Symptoms of this heterogeneous behavioral disorder commonly occur prior to the age of six [5, 6]. Furthermore, direct costs of 341 million € in 2006 demonstrate the economic burden of ADHD in Germany [7]. For ADHD treatment, a multimodal therapy consisting of medication and behavioral treatment is recommended [6]. Methylphenidate is applied as first-line medication, while atomoxetine is preferred in cases where existing comorbidities, like potential drug abuse, are diagnosed.

* Correspondence: mk@cherh.de

¹Center for Health Economics Research Hannover (CHERH), Leibniz University Hannover, Otto-Brenner-Straße 1, Hannover 30159, Germany
Full list of author information is available at the end of the article

Among ADHD patients, approximately 80 % show comorbid psychiatric disorders [6]. Therefore, comorbidities have to be taken into account, because of their impact on the appropriate choice for treatment. In addition, the cost structure for patients with comorbidities could differ from those without comorbidities.

In addition, behavioral treatment is based on occupational therapy and psychotherapy, as well as interventions in school. The aim of behavioral treatment is to improve the coping capabilities of the children. Therefore, patients need to participate in attention- and self-instruction training and coaching to sharpen their social skills [2, 8].

Existing studies in Germany focus on prevalent ADHD patients. This applies to studies focusing on economic analyses [7, 9–11], as well as publications considering treatment patterns [12]. Additionally, there is little evidence focusing on incident patients in studies from other countries. Hodgkins et al. [13] analyzed prescription and hospitalization data from the PHARMO medical record linkage database to derive incidence estimates, as well as persistence and adherence measures for the Netherlands. Ray et al. [14] analyzed costs for incident ADHD patients in the US and included the two years before and after patients' initial diagnoses within their investigation period. One German sickness fund (Barmer GEK) conducted analyses for incident patients. However, that study includes attention deficit disorder (ADD) patients (i.e. without hyperactivity), which deviates from the current study [1]. Braun et al. [15] investigated newly diagnosed ADHD patients as well, but for subgroup analyses of treatment-persistent patients compared with a drug treatment-nonpersistent group and nondrug-treated patients. Thus, the evidence for incident ADHD patients with respect to costs and therapeutic approaches in early stages of the disease is low for Germany, and differences between international health care systems limit the ability to generalize results from one country to another. Therefore, the aim of the present study is to close this research gap and calculate the costs of treating newly diagnosed ADHD patients compared to a control group from the perspective of a major health insurance fund based on claims data as well as describing costs by age groups. Comparing costs in the investigation period before and after the initial diagnosis is another research focus. The relevance of this research question arises from the low evidence related to the amount of costs before the diagnosis compared to after the diagnosis.

In addition, there is no information whether prescriptions of methylphenidate or atomoxetine are already occurring before diagnosis. Moreover, this study will analyze whether ergotherapeutic and multimodal treatments were prescribed first, like recommended in the guidelines, or a single medication strategy was applied [6]. Furthermore, the comorbidities will be analyzed in

a control group approach as well as in a pre/post comparison.

Methods

Data and study population

Anonymized claims data from the major German sickness fund "Techniker Krankenkasse" (TK) were available for the years 2006 to 2008. This sickness fund covered approximately 6 million insured people in 2008 who were available for this study and were studied regarding the inclusion criteria [16]. Patient identification was based on the ICD-10-GM system with ICD codes F90.0, F90.1, F90.8, and F90.9 defining ADHD. Inclusion criteria required that at least one secured outpatient diagnosis or one inpatient principal diagnosis was documented in 2007. For cases identified exclusively by outpatient diagnosis, another outpatient diagnosis within the following three quarters was necessary for inclusion. Therefore, a second diagnosis could take place in 2008, but the first diagnosis had to be coded in 2007 and was defined as index event. In order to identify patients with first-time ADHD diagnosis and to separate those patients from prevalent patients during the observation period, patients with an ADHD diagnosis in 2006 were excluded. Additionally, patients had to be continuously insured from 2006 to 2008 to be included. Since the perspective of a health insurance fund was used in this analysis, co-payments are not relevant, as they do not have a budgetary impact.

The comparison of costs before and after the first diagnosis required a follow-up period of 365 days for each individual. Scientific data validation was conducted. Besides the basic demographic information (e.g. age and gender) of the incident ADHD patients, further information on outpatient and inpatient care, drug prescriptions, prescriptions of remedies and aids as well as sick leave data were available.

Study design

The index event is defined as the date of first diagnosis in the observation period for each ADHD patient. Since outpatient diagnoses data is only recorded as a quarter of the year in German claims data and is the most important identification source (98.4 %), the beginning of that quarter was defined as the approximate date of the index event. For instance, the index date of a patient receiving a first-time diagnosis in the second quarter of 2007 was set at 2007-04-01. ADHD patients were compared to a 1:3 matched control group adjusted for age and gender. Therefore, a direct pairwise matching took place with no replacement. The potential control group consists of all TK insured persons with no ADHD diagnosis in the whole study period. Furthermore, the index event for the control group was generated by a random function.

Costs

Disease- and comorbidity-related costs were identified using an incremental approach and differences by age were studied by age stratification (0-5, 6–17 and 18 years and older). The costs of the index quarter (quarter of diagnosis) were assigned the year after the index event, because a large number of ADHD-related treatments were initiated in that quarter of initial diagnosis. This method has been applied to avoid overestimation of costs, because the index diagnosis in the outpatient sector could be only identified by quarter. To avoid temporal influences and to approximate disease-related costs when compared with the control group, the difference-in-difference estimator has also been calculated. The difference-in-difference estimator compares the pre- and post-cost difference among the ADHD patients and the control group [17].

Comorbidities

Since the comorbidities related to ADHD could have an impact on costs, the most important comorbidities were analyzed. The odds ratio is a proven measure to verify a higher or lower chance for comorbidities in the intervention group [18, 19]. Confidence intervals were calculated using the Newcombe-Wilson method without continuity correction and the methods described by Armitage and Berry included in an Excel Tool [20–22]. Relevant comorbidities have been derived from the literature. Studies indicate that major depressive episodes and recurrent depressive disorders (F32*; F33*); mental and behavioral disorders due to psychoactive substance use (F10*-F19*); injuries, poisoning and certain other consequences from external causes (S00*-T98*); phobic and other anxiety disorders (F40*; F41*); as well as specific scholastic skill development disorders of (F81*) are often related to ADHD [5, 23]. Comorbidities have been analyzed for each patient in the year after the individual index event (0 to 364 days). For this purpose, principal diagnoses of the inpatient sector as well as secured diagnoses of the outpatient sector were included.

Medication and occupational therapy

Atomoxetine (ATC-Code: N06BA09) and methylphenidate (ATC-Code: N06BA04) were identified by their prescription date of service provision and reported as net values adjusted for co-payments and discounts. Occupational therapy measures were evaluated using the

national remedy codes 540*, 541* and 542* in conjunction with the prescription text *Ergo*.

Test statistics

Data management and statistical analyses were performed with Microsoft Office Excel and Access, as well as with SPSS by IBM and SAS 9.3. Because there was no normal distribution for resource utilization and costs identified, the *U*-test following Whitney and Mann for two groups as well as the Kruskal-Wallis test for more than two groups regarding unpaired samples and the Wilcoxon rank-sum test for paired samples has been applied. Significance has been determined at the level of ≤ 0.05 for all tests.

Results

Patients' characteristics

In total, 9083 newly diagnosed ADHD patients and 27249 control group members (1:3 matching) were identified according to the inclusion criteria. The proportion of male patients was 73 %. The gender distribution varied significantly by age ($P = 0.000$). Age at the first diagnosis averaged around 12.9 years (SD: 10.3). Male patients were diagnosed on average at 11.9 years of age, and female patients at 15.6 years of age. The distribution by age and gender (Table 1) has shown a decreasing proportion of male patients with increasing age.

Costs

Costs of the ADHD group in the year after the index event exceeded the costs before the index event by 976 €. Compared to the control group, incremental costs added up to 720 € before the index event and 1726 € afterward, implying that the burden of disease is leading to higher costs.

The difference-in-difference (DiD) estimator of the mean total costs was 1006 €. Furthermore, it can be seen that 41 % (411€) of costs can be explained by the difference in costs for ambulatory services (Table 2). In contrast, the proportion of pharmaceuticals on total incremental costs was 13 %. Observing occupational therapy as part of the costs for remedies and aids in the ADHD group, occupational therapy was responsible for 51.4 % of costs for remedies and aids before the index event, increasing to 63.8 % afterwards.

Table 3 consists of the costs regarding the ADHD group compared to the control group stratified by different age groups. Rising total costs can be identified by

Table 1 Patients' characteristics

Age groups	Number of patients (control group)	Proportion of the overall amount of ADHD patients	Share of male patients in the age group
0–5	619 (1857)	6.8 %	76.9 %
6–17	7226 (21678)	79.6 %	75.4 %
18 and older	1238 (3714)	13.6 %	58.6 %
Total	9083 (27249)	100.0 %	73.3 %

Table 2 Incremental costs of the ADHD group in comparison to the control group before and after the index event (in €)

Type of costs	ADHD Group Mean [SD]		Control Group Mean [SD]		Incremental costs			difference-in-difference
	In the year before diagnosis	In the year after diagnosis	In the year before diagnosis	In the year after diagnosis	ADHD-group: After vs. before diagnosis	ADHD group to control group before diagnosis	ADHD group to control group after diagnosis	
Remedies and aids	251 [507]	367 [603]	106 [475]	104 [578]	116 ^a	145 ^a	263 ^a	118
Outpatient care	430 [485]	801 [674]	189 [266]	149 [299]	371 ^a	241 ^a	652 ^a	411
Outpatient surgery	7 [72]	8 [91]	6 [90]	7 [89]	1	1 ^a	1	0
Inpatient care	395 [2881]	706 [3549]	157 [1734]	147 [1417]	311 ^a	238 ^a	559 ^a	321
Pharmaceuticals	198 [1329]	332 [1245]	128 [3003]	131 [2549]	134 ^a	70 ^a	200 ^a	130
Sick leave payments	23 [516]	45 [787]	5 [170]	13 [490]	22 ^a	18 ^a	32 ^a	14
Rehabilitation	7 [191]	28 [397]	4 [132]	9 [301]	21 ^a	7 ^a	19 ^a	12
Total	1311 [3502]	2287 [4179]	595 [3622]	560 [3308]	976 ^a	720 ^a	1726 ^a	1006

^a:significant difference (at the 0.05- α -level); SD standard deviation

age (0–5: 1898 €; 6–17: 2160 € and 18 and older: 3239 €). The same trend was identified for the incremental costs compared to the control group. In contrast to this trend observed in most service areas, the mean costs of remedies and medical aids decreased by age.

Comorbidities

The odds ratio for the indication of injury, poisoning, and certain other consequences of external causes for the ADHD group compared to the control group after the index date showed a range of 1.9, increasing to 19.6 for the indication of specific developmental disorders of scholastic skills. These analyses have shown a remarkable higher burden of disease for ADHD patients (Table 4).

Treatment

Analyzing medication with methylphenidate, it became apparent that 846 (9.3 %) (atomoxetine: 62 patients; 0.7 %) patients received this agent in both periods of observation (before and after the index event). Furthermore, prescriptions of methylphenidate and atomoxetine had already occurred prior to the initial diagnosis. Thus, 3581 ADHD patients (39.4 %) (atomoxetine: 382; 4.2 %) received treatment with methylphenidate in the year following the index event, compared to 917 persons (10.1 %) (atomoxetine: 96 patients; 1.1 %) in the year before. The proportion of patients with prescriptions of both agents increased from 0.34 % before the index date to 2.2 % after the index date.

Occupational therapy is an essential element in ADHD-treatment. 28.5 % of patients (2590 patients) were treated with occupational therapy after the index event (before: 18.1 % (1641 patients)). Within the first year following the index event, 9.6 % of patients obtained multimodal therapy (Fig. 1). It should be recognized that a rise in the utilization of multimodal therapy as well as medication was identified when comparing each treatment before and after the index event. Furthermore, it has to be noticed

that an increase in the use of multimodal treatment from the first to the second quarter could be identified, stagnating afterward.

There is no medication with atomoxetine or methylphenidate as well as multimodal treatment within the control group in the year before/after the index. Regarding occupational therapy 754 persons (2.8 %) were treated with this option after the index date and 902 (3.3 %) before the index date.

The mean age of those patients receiving occupational therapy after the index date was 8.3 years (SD: 4.0), which is 6.4 years lower than the mean of the remaining patients. This indicates a special application of occupational therapy for younger patients.

Discussion

The objective of this study was to provide real-life information on costs and medication treatment patterns before and after the first diagnosis in the observation period was coded. Costs of 1006 € were identified in the control group approach (difference-in-difference). In addition, prescription prevalence for methylphenidate were calculated to be 39.4 % respectively, while prescription prevalence was lower for atomoxetine (4.2 %). This is in accordance with the German AWMF-guideline, which denotes methylphenidate as the first-line medication in ADHD [6]. It has to be emphasized that some patients were already receiving prescriptions of methylphenidate or atomoxetine in the year before the initial ADHD diagnosis.

There was a recent published study on prevalent ADHD patients. Therefore, a comparison of prevalent and incident patients is possible [24]. If a patient suffers from ADHD for a longer time, different treatment options could be used compared to incident patients. This is consistent with the fact that in the study of the prevalent ADHD patients 59 % got medication, while in this study 41 % of the incident patients were treated with medication. Congruently to the

Table 3 Costs (€) of the ADHD group in comparison to the control group after the index event by age groups

Type of costs	0–5 years		6–17 years		18 years and older	
	ADHD N = 619 Mean [SD] Median Minimum- Maximum	Control group N = 1857 Mean [SD] Median Minimum- Maximum	ADHD N = 7226 Mean [SD] Median Minimum- Maximum	Control Group N = 21678 Mean [SD] Median Minimum- Maximum	ADHD N = 1238 Mean [SD] Median Minimum- Maximum	Control Group N = 3714 Mean [SD] Median Minimum- Maximum
Remedies and aids ^a	740 ^b [744] 627 0–3805	198 [517] 0 0–9056	368 ^b [586] 28 0–8906	99 [606] 0 0–48692	179 ^b [534] 0 0–8229	86 [410] 0 0–8598
Outpatient care	661 ^b [552] 472 61–4314	194 [161] 154 0–1407	796 ^b [649] 619 0–8709	140 [311] 89 0–34520	902 ^b [836] 631 0–7587	179 [279] 94 0–7451
Outpatient surgery ^a	24 [170] 0 0–2912	16 [137] 0 0–2879	7 [83] 0 0–2604	6 [77] 0 0–2873	8 [81] 0 0–1439	13 [120] 0 0–3153
Inpatient care ^a	323 ^b [1259] 0 0–16932	146 [752] 0 0–20084	641 ^b [3596] 0 0–125854	125 [1449] 0 0–113917	1280 ^b [3965] 0 0–42933	269 [1478] 0 0–39432
Pharmaceuticals ^a	133 ^b [222] 67 0–2417	95 [337] 45 0–10849	326 ^b [1246] 111 0–33929	110 [1918] 21 0–224394	465 ^b [1503] 135 0–42436	267 [5112] 14 0–304164
Sick leave payments ^a	-	-	-	-	330 ^b [2110] 0 0–27822	98 [1325] 0 0–40374
Rehabilitation ^a	17 [222] 0 0–3814	13 [232] 0 0–4944	22 ^b [337] 0 0–12600	7 [247] 0 0–23733	74 ^b [683] 0 0–13500	24 [532] 0 0–28659
Total ^a	1898 ^b 1494 61–21540	662 [1182] 291 0–21694	2160 ^b [4003] 1355 25–125936	487 [2834] 147 0–226983	3239 ^b [5673] 1321 43–54196	936 [5703] 149 0–304189

^asignificant difference between the different ADHD age groups (at the 0.05- α -level); ^bsignificant difference compared to the control group (at the 0.05- α -level); SD: standard deviation

study of Braun et al. [24] identified rising mean pharmaceutical and inpatient costs and decreasing costs of remedies and aids by increasing age like in this study. But while the mean outpatient costs were decreasing by increasing age in the study of Braun et al., the outpatient costs in this paper were rising (age group: 0–5: 661 €, 6–17: 796 €, 18 years and older: 902 €) [24].

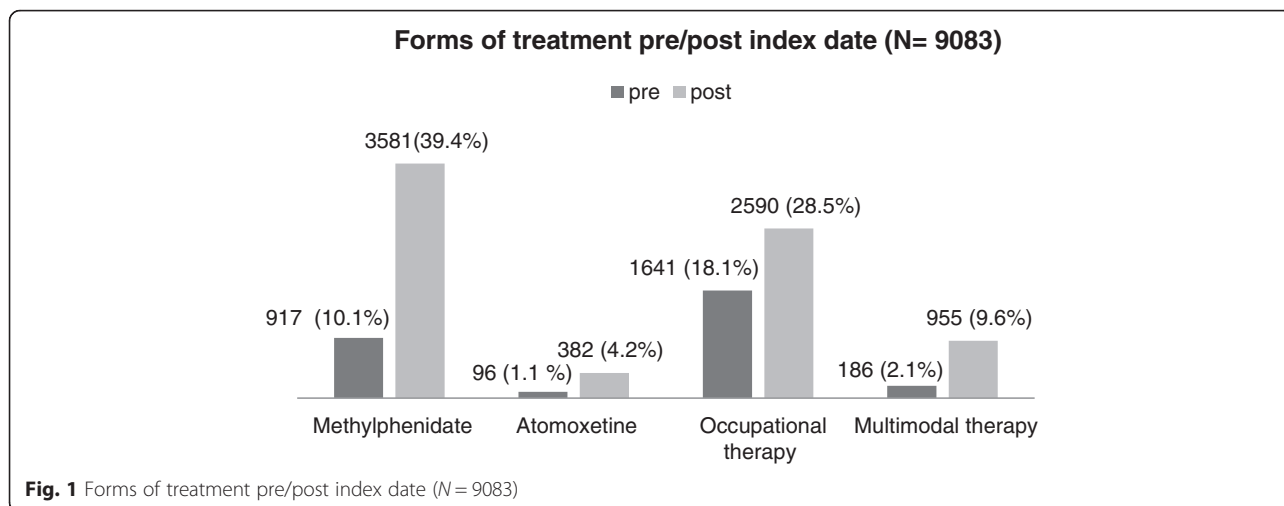
These results have also to be discussed in the context of the international existing literature, even if the comparability of country-specific results is limited due to differences in the treatment and reimbursement structure of different health care systems.

Ray et al. [14] reported the costs of ADHD patients in a control group approach for a period two years before and after the first diagnosis. The study comprised a data set

from the years 1996 to 2004. The index event was defined as the first date of an ADHD diagnosis or the prescription of a relevant ADHD medication. Ray et al. [14] found incremental costs of 986 € one year after the index event (converted from \$ to € with a 2007 exchange rate of 0.74 \$/€). In the current study a similar amount of incremental total costs became evident (976 €) [14]. Matza et al. [25] published a review discussing the direct costs of ADHD, but did not focus exclusively on incident patients. A range of 405 € to 1081 € (converted from \$ to € with an average 2004 exchange rate of 0.81 \$/€) for the incremental costs provides a benchmark for the spread of costs among the matched studies. Comparing the results of Matza et al. with them of the present study, the costs are within this spread of Matza et al. [25]. Some caution has to be risen by

Table 4 Comorbidities by age groups

Comorbidity	0–5 years			6–17 years			18 years and older			Sum		
	ADHD <i>N</i> = 619 N (%)	Control group <i>N</i> = 1857 N (%)	Odds Ratio (95 % KI)	ADHD <i>N</i> = 7226 N (%)	Control group <i>N</i> = 21678 N (%)	Odds Ratio (95 % KI)	ADHD <i>N</i> = 1238 N (%)	Control group <i>N</i> = 3714 N (%)	Odds Ratio (95 % KI)	ADHD <i>N</i> = 9083 N (%)	Control group <i>N</i> = 27249 N (%)	Odds Ratio (95 % KI)
Depressive episodes/ recurrent depressive disorders (F32*; F33*)	6 (1.0 %)	0 (0.0 %)	-	193 (2.7 %)	63 (0.3 %)	9.4 (7.1–12.5)	552 (44.6 %)	172 (4.6 %)	16.6 (13.7–20.0)	751 (8.3 %)	235 (0.9 %)	10.4 (8.9–12.0)
Mental and behavioral disorders due to psychoactive substance use (F10*-F19*)	0 (0.0 %)	0 (0.0 %)	-	40 (0.6 %)	29 (0.1 %)	4.2 (2.6–6.7)	151 (12.2 %)	84 (2.3 %)	6.0 (4.6–7.9)	191 (2.1 %)	109 (0.4 %)	5.3 (4.2–6.8)
Specific scholastic skill development disorders (F81*)	8 (1.3 %)	0 (0.0 %)	-	1454 (20.1 %)	268 (1.2 %)	20.1 (17.6–23.0)	41 (3.3 %)	5 (0.1 %)	25.4 (10.0–64.4)	1503 (16.5 %)	273 (1.0 %)	19.6 (17.2–22.3)
Phobic and other anxiety disorders (F40*; F41*)	11 (1.8 %)	11 (0.6 %)	3.0 (1.3–7.0)	261 (3.6 %)	181 (0.8 %)	4.5 (3.7–5.4)	249 (20.1 %)	76 (2.0 %)	12.1 (9.2–15.7)	521 (5.7 %)	268 (1.0 %)	6.1 (5.3–7.1)
Injuries, poisoning and certain other consequences from external causes (S00*-T98*)	263 (42.8 %)	512 (27.6 %)	1.9 (1.6–2.3)	2731 (37.8 %)	5481 (25.3 %)	1.8 (1.7–1.9)	422 (34.1 %)	681 (18.3 %)	2.3 (2.0–2.7)	3416 (37.6 %)	6674 (24.5 %)	1.9 (1.8–2.0)



comparing these studies. The definition of costs and the study population substantially influences the amount of total costs. Furthermore, long-term patients might already receive their optimal medication dose and have better coping mechanisms [25]. Zeidler et al. [11] examined the effects of different approaches for cost calculation in claims data studies (control group approach vs. expert approach). The authors raised the awareness of methodical transparency because of the substantial differences in calculated costs between both approaches.

Age at first diagnosis averaged around 12.9 years and did not correspond to the ICD-10 criteria, which states that the disorder should have occurred prior to six years of age [5]. A reason for the higher mean age at first diagnosis in the period of study and the low proportion of patients diagnosed prior to their sixth year of age (6.8 %) could be seen in the long period until the final diagnosis. A study proved a length of 2.6 years for this period [26]. Parr et al. [27] stated a mean age of 8.7 years at first diagnosis, while female patients were diagnosed earlier. 56 % (21 % in our study) of the female patients received their diagnoses prior to eight years of age and the proportion was 33 % among the male patients (24 %). A study of the Barmer GEK dataset analyzed the age at first diagnosis for AD(H)D patients. The male patients diagnoses were documented at a mean age of 7.5 and the females diagnoses were made at an average age of eight. Among the studies observing incident patients, this analysis is the only one based on German data. Nevertheless, embedding ADD patients is a limitation when comparing studies. The study of Gebhardt et al. [1] included patients without hyperactivity. A further study of incident patients presented an average age of 6.7 years at first diagnosis when considering children between 2 and 10 years of age [14]. The higher age of female patients at first diagnosis found in the present study is an indicator that female patients tend to be classified more often as an inattentive subtype. The

inattention leads to later identification when compared with the impulsive male patients [28–31].

A large range for comorbidities can be found in the literature related to ADHD. Kessler et al. [32] computed an odds ratio for prevalent patients of 2.7 for depressive diseases, an odds ratio of 3.2 for generalized anxiety disorders, and a range of 1.5 to 7.9 for substance abuse. The current study found an odds ratio of 10.4 for depression during the follow-up period and thus, this odds ratio is higher than for the prevalent patients observed by Kessler et al. [32]. Congruently to the study of Braun et al. [24] it can be observed that there is a low proportion of patients with comorbidities in the age group 0 to 5 years except the comorbidity of injuries, poisoning and certain other consequences from external causes. The comorbidity of phobic and other anxiety disorders is increasing by age in both manuscripts. All available odds ratios by age are higher than in the study by Braun et al. except specific scholastic skill development disorders in the age group 18 and older [24]. Therefore, a higher burden of comorbidities for incident patients can be assumed.

Within the observation period, the age at first diagnosis for those who received occupational therapy was about six years lower than for those patients who did not get occupational therapy. A methylphenidate prescription for children under six is only granted under exceptional circumstances. This further strengthens the importance of behavioral treatments for this age group [6]. The multimodal therapy is predominantly stated as central treatment in the literature [33]. A comprehensive evaluation of behavioral and multimodal treatment for ADHD is urgently necessary [34].

Limitations

This study provides important insights into the treatment patterns and the costs of incident ADHD patients in Germany. However, some limitations have to be

mentioned in the context of claims data analyses. Although the TK operates nationwide, there could be some limitations regarding representativeness. As this sickness fund was established for architects, engineers and technicians and the free choice of the sickness funds is only possible since 1996, there could be a bias in terms of e.g. social status [35]. In addition, claims data are primarily collected for accounting purposes. This results in missing information for some variables, e.g. the severity of the disease. Furthermore, it must be mentioned that a one-year baseline period prior to the defined disease might be short and incidence could be overestimated. Abbas et al. [36] have published a methodological review that analyzed the effect of baseline period length on valid identification of incident cases. This study verified a 23 to 43 % higher incidence rate depending on the indication of a one-year adjustment period compared to an eight-year adjustment period, which that study defines as the gold standard [36]. Furthermore, there is some evidence supporting the assumption that ADHD was already present prior to the defined index diagnosis. For instance, suspected diagnoses and prescriptions for methylphenidate and atomoxetine occurred prior to the index event. However, in this study the first diagnosis within the investigation period was explicitly defined as an incidence criterion. Furthermore, ADHD is a chronic disease, which is supposed to be documented in regular intervals. Therefore, the limitation is solely applicable for individual cases [6].

In addition, the use of methylphenidate is approved for variant indications. Methylphenidate is licensed for the indication of narcolepsy under the trade name Ritalin [37]. However, there was only one relevant patient with ADHD and methylphenidate treatment as well as a narcolepsy diagnosis within the dataset.

Moreover, there are further limitations in the context of linking occupational therapy with diagnoses. It was barely possible to identify occupational therapy in association with psychic or motoric disorders. However, an assignment to ADHD was not feasible because of the lack of association with treatment and diagnoses in German claims data. However, a higher utilization of occupational treatment could be identified due to the control group approach as a valid measure. A comprehensive demand for evaluation is postulated in the field of occupational and multimodal treatments.

Conclusion

In summary, ADHD patients reveal higher resource utilization compared to a control group, even prior to the diagnosis. This became recognizable by the higher costs in the year before diagnosis compared with the control group as well as by the higher usage of methylphenidate and atomoxetine. Therefore, the reasons for medication prior to diagnosis have to be further

investigated. Although, multimodal therapy is presented as an optimal treatment option by many international guidelines and experts, its proportion for treatment is low (10 %). Additional research concerning the effectiveness of occupational therapy and multimodal treatments in the context of ADHD incidence has to be performed. Behavioral and multimodal treatments for ADHD as a whole need a health economic evaluation.

Abbreviations

ADHD: Attention deficit hyperactivity disorder; ADD: Attention deficit disorder; AWMF: Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V (Association of the Scientific Medical Societies in Germany) ; ICD: International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems; SD: Standard Deviation; TK: Techniker Krankenkasse; vs.: versus.

Competing interests

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

The authors have indicated that they have no other conflicts of interest with regard to the content of this article.

Authors' contribution

MK and JZ were responsible for the design and concept of the study, performed the statistical data analysis and drafted the manuscript. RL, FV and JMS were involved in the conception and design of the study, reviewed the manuscript and revised it critically for important intellectual content. All authors read and approved the final manuscript.

Acknowledgement

This study has been supported by the Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF).

MK, JZ and JMS, who are authors, are employees of the Leibniz Universität Hannover (Center for Health Economics Research Hannover).

Author details

¹Center for Health Economics Research Hannover (CHERH), Leibniz University Hannover, Otto-Brenner-Straße 1, Hannover 30159, Germany. ²Scientific Institute of TK for Benefit and Efficiency in Health Care (WINEG), Hamburg, Germany.

Received: 10 March 2015 Accepted: 14 December 2015

Published online: 21 December 2015

References

- Gebhardt B, Glaeske G. ADHS bei Kindern und Jugendlichen. Befragungsergebnisse und Auswertungen von Daten der Gmünder ErsatzKasse GEK. 65th ed. St. Augustin: Asgard-Verl; 2008.
- Jans T, Kreiker S, Warnke A. Multimodale Therapie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung im Kindesalter. *Nervenarzt*. 2008;79(7):791–800.
- Schneider F, Weber-Papen S. *Klinikmanual Psychiatrie, Psychosomatik und Psychotherapie*. 1st ed. Heidelberg: Springer; 2008.
- Bundesärztekammer. Bekanntmachungen. Stellungnahme zur Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS). *Deutsches Ärzteblatt*. 2005;102(51-52):A-3609.
- Romanos M, Schwenck C, Walitza S. Diagnostik der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung im Kindes- und Jugendalter. *Nervenarzt*. 2008;79(7):782–90.
- AWMF. Leitlinien zu Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. 3rd ed. Köln: Dt. Ärzte-Verl; 2007.
- Wehmeier PM, Schacht A, Rothenberger A. Change in the direct cost of treatment for children and adolescents with hyperkinetic disorder in Germany over a period of four years. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. 2009;3(1):3.

8. Kahl K, Puls JH, Schmid G. Praxishandbuch ADHS. Diagnostik und Therapie für alle Altersstufen. 1st ed. Stuttgart: Thieme; 2011.
9. Schöffski O, Sohn S, Happich M. Die gesamtgesellschaftliche Belastung durch die hyperkinetische Störung (HKS) bzw. Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS). *Gesundheitswesen*. 2008;70(07):398–403.
10. Schlandler M, Trott G, Schwarz O. Gesundheitsökonomie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung in Deutschland. *Nervenarzt*. 2010;81(3):301–14.
11. Zeidler J, Lange A, Braun S, Linder R, Engel S, Verheyen F, et al. Die Berechnung indikationsspezifischer Kosten bei GKV-Routinedatenanalysen am Beispiel von ADHS. *Bundesgesundheitsbl*. 2013;56(3):430–8.
12. Benkert D, Krause K-H, Wasem J, Aideslburger P. Medikamentöse Therapie der Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätsstörung (ADHS) im Erwachsenenalter in Deutschland. 1st ed. Köln: Health Technology Assessment; 2010.
13. Hodgkins P, Sasané R, Meijer WM. Pharmacologic Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder in Children: Incidence, Prevalence, and Treatment Patterns in The Netherlands. *Clinical Therapeutics*. 2011;33(2):188–203.
14. Ray GT, Levine P, Croen LA, Bokhari FAS, Hu T, Habel LA. Attention-deficit/hyperactivity disorder in children: excess costs before and after initial diagnosis and treatment cost differences by ethnicity. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2006;160(10):1063–9.
15. Braun S, Russo L, Zeidler J, Linder R, Hodgkins P. Descriptive comparison of drug treatment-persistent, -nonpersistent, and nondrug treatment patients with newly diagnosed attention deficit/hyperactivity disorder in Germany. *Clinical Therapeutics*. 2013;35(5):673–85.
16. Techniker Krankenkasse. Annual Report 2008. Hamburg, Germany: Herford; 2009.
17. Angrist JD, Pischke J. Mostly harmless econometrics. An empiricist's companion. 1st ed. Princeton: Princeton University Press; 2009.
18. Glas AS, Lijmer JG, Prins MH, Bonsel GJ, Bossuyt PMM. The diagnostic odds ratio: a single indicator of test performance. *J Clin Epidemiol*. 2003;56(11):1129–35.
19. Simon SD. Understanding the odds ratio and the relative risk. *J Androl*. 2001;22(4):533–6.
20. Newcombe RG. Interval estimation for the difference between independent proportions: comparison of eleven methods. *Statistics in Medicine*. 1998; 17(8):873–90.
21. Herbert R. Confidence Interval Calculator. [www.pedro.org.au/wp-content/uploads/Ccalculator.xls]. Accessed 21 October 2015.
22. Armitage P, Berry G. Statistical methods in medical research. Oxford: Blackwell Scientific Publications; 1994.
23. Gillberg C, Gillberg I, Rasmussen P, Kadesjö B, Söderström H, Råstam M, et al. Co-existing disorders in ADHD – implications for diagnosis and intervention. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2004;Suppl 13:1.
24. Braun S, Zeidler J, Linder R, Engel S, Verheyen F, Greiner W. Treatment costs of attention deficit hyperactivity disorder in Germany. *Eur J Health Econ*. 2013;14(6):939–45.
25. Matza LS, Paramore C, Prasad M. A review of the economic burden of ADHD. *Cost Eff Resour Alloc*. 2005;3(1):5.
26. McGough JJ. Diagnostic Controversies in Adult Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *American Journal of Psychiatry*. 2004;161(11):1948–56.
27. Parr JR, Ward A, Inman S. Current practice in the management of Attention Deficit Disorder with Hyperactivity (ADHD). *Child Care Health Dev*. 2003; 29(3):215–8.
28. Biederman J, Mick E, Faraone SV, Braaten E, Doyle A, Spencer T, et al. Influence of gender on attention deficit hyperactivity disorder in children referred to a psychiatric clinic. *Am J Psychiatry*. 2002;159(1):36–42.
29. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*. 2007;164(6):942–8.
30. Ford T, Goodman R, Meltzer H. The British Child and Adolescent Mental Health Survey 1999: the prevalence of DSM-IV disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2003;42(10):1203–11.
31. Retz-Junginger P, Sobanski E, Alm B, Retz W, Rösler M. Alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. *Nervenarzt*. 2008;79(7):809–19.
32. Kessler RC, Adler L, Barkley R, Biederman J, Conners CK, Demler O, et al. The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: Results from the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry*. 2006;163(4):716–23.
33. Grosse K-P, Skrodzki K. Leitlinie der Arbeitsgemeinschaft ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V. ADHS bei Kindern und Jugendlichen. Mannheim; 2007. <http://www.agadhs.de/uploads/Leitlinie2009.pdf>. Accessed 10 September 2015.
34. Zentrales adhs-netzes. Stellungnahme des zentralen adhs-netzes zum Sondergutachten 2009 des Sachverständigenrates zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen. 2009. <http://www.lwl.org/psychiatrie-marsberg-download/PDF/adhs-netz.pdf> Accessed 10 September 2015.
35. Grobe TG, Ihle P. Versichertenstammdaten und sektorübergreifende Analyse (Master data and cross-sector analysis). In: Swart E, Ihle P, editors. Routinedaten im Gesundheitswesen: Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methoden und Perspektiven. 2nd ed. Bern: Hans Huber; 2014. p. 17–34.
36. Abbas S, Ihle P, Köster I, Schubert I. Estimation of Disease Incidence in Claims Data Dependent on the Length of Follow-Up: A Methodological Approach. *Health Serv Res*. 2012;47(2):746–55.
37. Benkert O, Angheliescu I, Fehr C, Gründer G, Heiser P, Hiemke C, et al. Pocket Guide Psychopharmaka von A bis Z. Berlin: Springer Berlin Heidelberg; 2010.

Submit your manuscript to a SpringerOpen[®] journal and benefit from:

- Convenient online submission
- Rigorous peer review
- Immediate publication on acceptance
- Open access: articles freely available online
- High visibility within the field
- Retaining the copyright to your article

Submit your next manuscript at ► springeropen.com

Modul 5

Determinanten für die Diagnosestellung eines ADHS –Eine Analyse anhand von GKV-Routinedaten–

Klora, Mike

Zeidler, Jan

Linder, Roland

Kis, Bernhard

Heßmann, Philipp

Verheyen, Frank

Graf von der Schulenburg, J.-Matthias

Fortschritte der Neurologie – Psychiatrie 2018; doi: 10.1055/s-0043-124591.

Determinanten für die Diagnosestellung einer ADHS

-Eine Analyse anhand von GKV-Routinedaten-

(Determinants for the diagnosis of ADHD - An analysis based on SHI claims data-)

M. Sc. Mike Klora¹

Dr. Jan Zeidler¹

Prof. Dr. Roland Linder²

PD Dr. Bernhard Kis³

Dr. Philipp Heßmann³

Dr. Frank Verheyen²

Prof. Dr. J.-Matthias Graf von der Schulenburg¹

Institutsangaben

¹ Center for Health Economics Research Hannover (CHERH), Leibniz Universität Hannover, Hannover, Deutschland

² Wissenschaftliches Institut der TK für Nutzen und Effizienz im Gesundheitswesen (WINEG), Hamburg, Deutschland

³ Klinik für Psychiatrie und Psychotherapie, Universitätsmedizin Göttingen, Göttingen, Deutschland

Korrespondenzadresse

M.Sc. Mike Klora
Leibniz Universität Hannover,
Center for Health Economics Research Hannover (CHERH)
Otto-Brenner-Straße 1, D-30159 Hannover
Telefon: +49 511 762 19417
E-Mail: mk@cherh.de

Abstract

Hintergrund und Ziel der Studie

Bisher gibt es in Deutschland nur wenige Untersuchungen zu den soziodemographischen Einflussgrößen auf die Diagnosestellung einer ADHS-Erkrankung, obwohl die Kenntnis dieser Merkmale bedeutend für das diagnostische Prozedere und die Ausgestaltung von Präventionsprogrammen sein kann. Unser Ziel war es daher, die Evidenz zu den Einflussgrößen einer ADHS-Diagnose zu erweitern und Hinweise dafür zu geben, welchen Einfluss die familiäre Vorbelastung mit psychiatrischen Diagnosen und soziodemographischen Faktoren haben.

Material und Methoden

Durch ein 3:1 Kontrollgruppendesign mit Daten der Techniker Krankenkasse wurden psychosoziale, regionale und demographische Einflussfaktoren deskriptiv und anhand einer logistischen Regression untersucht. Die unabhängigen Variablen bestanden aus Alter, Geschlecht, Region und Komorbiditäten der Patienten, dem sozioökonomischen Berufsstatus und dem Bildungsniveau der Mitglieder, den psychiatrischen Diagnosen der Eltern sowie dem Alter der Eltern bei der Geburt der Kinder (Variablen des Familienhintergrunds).

Ergebnisse

Es wurden 9.881 Patienten mit ADHS mit einem Durchschnittsalter von 14,9 Jahren [SD: 12,6] identifiziert. Anhand dieser umfassenden Stichprobe konnte bestätigt werden, dass das ADHS-Risiko bei männlichen Patienten höher liegt als bei weiblichen Patientinnen (OR: 2,3 [95%-KI: 2,2-2,5]). Ein mittlerer oder höherer Bildungsabschluss eines Mitglieds war mit niedrigerem Risiko einer ADHS-Diagnose im Vergleich zur Referenzkategorie niedriger Bildungsstatus verbunden (OR: 0,78 [95%-KI: 0,70-0,89] bzw. OR: 0,55 [95%-KI: 0,47-0,63]). Zudem erhöhte sich das ADHS-Risiko mit höherem Alter der Eltern sowie bei Vorliegen von psychiatrischen Diagnosen dieser (OR: 1,02 [95%-KI: 1,01-1,03] bzw. OR: 2,09 [95%-KI: 1,95-2,25]). Für den sozioökonomischen Beschäftigungsstatus konnte kein eindeutiger Zusammenhang nachgewiesen werden.

Diskussion

Das Wissen um soziodemographische Einflussfaktoren kann die Diagnosestellung unterstützen und Hinweise zur Entwicklung individueller Präventions- und Therapiekonzepte geben.

Schlüsselwörter

ADHS, Deutschland, Risikofaktoren, Evaluation, GKV-Routinedaten

Background

Up to now, there are only few studies on the influence of the sociodemographic factors on the diagnosis of ADHD in Germany, although the knowledge of these characteristics can be important for the design of prevention programs. Therefore, the aim of this study is to broaden the evidence on the factors influencing the diagnosis of ADHD in Germany. In addition, this study provides information on the influence of the familial predisposition with psychiatric diagnosis and the sociodemographic variables.

Methods

Using a 3:1 control group design including claims data of a large German health insurance fund (Techniker Krankenkasse) psychosocial, regional and demographic factors were analyzed descriptively and by logistic regression models. The study variables consisted of the age, sex, region and comorbidities of the patients, the socioeconomic occupational status and the level of education of the members, the psychiatric diagnoses of the parents and the age of the parents at the birth of the patients (variables of the family background).

Results

9,881 ADHD patients with a mean age of 14.9 [SD: 12.6] years were analyzed. Based on this comprehensive sample, it was confirmed that ADHD risk is higher in male patients than in female patients (OR: 2.3 [95%-CI: 2.2-2.5]). In addition, a moderate or high educational status of the member had a significantly lower risk compared to a low education status (OR: 0.78 [95%-CI: 0.70-0.89] and OR: 0.55 [95%-CI: 0.47-0.63], respectively). In addition, the risk of ADHD increases with the parents' age, as well as with the presence of at least one psychiatric diagnosis (OR 1.02 [95%-CI: 1.01-1.03] and OR: 2.09 [95%-CI: 1.95-2.25] respectively). Regarding the socioeconomic index of occupational status, no clear correlation could be identified.

Conclusion

Knowledge of sociodemographic risk factors facilitates the diagnosis and provides information on the development of individual therapy concepts.

Keywords

ADHD, Germany, risk factors, evaluation, claims data

Hintergrund

Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) stellt mit einer Prävalenzrate von ca. 3 bis 7 % weltweit (Deutschland: 4-5 %) eine der häufigsten psychischen Störungen bei Kindern und Jugendlichen dar [1–4]. Eine der meist zitierten Prävalenzstudien von Kessler et al. gibt die ADHS-Prävalenz der erwachsenen Bevölkerung (18-44 Jahre) mit 4,4 % an [5]. Während bereits umfassende Untersuchungen zu den Versorgungskosten vorhanden sind [6–9], finden sich bisher nur wenige Untersuchungen zu den psychosozialen, regionalen und demographischen Einflussgrößen auf die Diagnose einer ADHS-Erkrankung. Die vorliegende Studie adressiert die Bedeutung dieser Merkmale, beispielsweise als Grundlage für die Ausgestaltung von Präventionsprogrammen, und erweitert somit die Evidenz zu dieser gesellschaftlich hochrelevanten Erkrankung. Wichtig hierbei ist es auch, den Zusammenhang zwischen dem Vorliegen einer ADHS und einer familiären Vorbelastung mit psychiatrischen Erkrankungen (F-Diagnosen gemäß ICD-10-Klassifikation) zu evaluieren, um Risikogruppen frühzeitig identifizieren zu können.

Die Kernsymptome der ADHS umfassen Beeinträchtigungen der Aufmerksamkeits- und Konzentrationsleistung sowie Störungen im Bereich der Affekt- und Impulskontrolle und eine psychomotorische Hyperaktivität. Die Behandlung der ADHS-Erkrankung erfolgt über ein multimodales Konzept, das in der Regel psychotherapeutische Ansätze und eine medikamentöse Behandlung (u.a. mit Psychostimulantien) umfasst [10, 11]. Zudem persistiert die ADHS-Symptomatik zu ca. 60 % bis in das Erwachsenenalter [3]. Je nach Kriterien werden auch Persistenzraten von knapp 80 % in internationalen Studien nachgewiesen [12]. Die Studie zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland (KiGGS) lieferte einen Beitrag zu den psychosozialen, regionalen und demographischen Einflussgrößen auf die ADHS-Erkrankung. Mit der KiGGS-Studie stellt das Robert-Koch-Institut erstmals repräsentative Langzeitergebnisse zur Jugendgesundheit anhand von Befragungen und zusätzlichen Untersuchungen bereit. Neben den gesicherten Erkenntnissen zum höheren Erkrankungsrisiko von Jungen im Vergleich zu Mädchen zeigte sich in dieser Untersuchung, dass die Wahrscheinlichkeit einer ADHS-Diagnose mit sinkendem Sozialstatus der Eltern steigt und dass bei Kindern mit Migrationshintergrund seltener eine ADHS diagnostiziert wird [13]. Auch internationale Studien bestätigen die höhere Erkrankungsrate bei männlichen Personen und zeigen, dass dieses Verhältnis auch mit steigendem Alter konstant bleibt [14]. Eine internationale Studie identifiziert darüber hinaus insbesondere ein finanziell schwieriges Familienumfeld als Risikofaktor für ADHS [15].

Einen weiteren wichtigen Beitrag liefert der Arztreport 2013 der Barmer GEK, in dem auch Charakteristika der Eltern einbezogen werden. Diese umfassen das Alter und Geschlecht der Eltern bei Geburt, den Ausbildungsgrad sowie eine Approximation des Einkommens mit Bezug auf das an ADHS erkrankte Kind im Vergleich zu einer Kontrollgruppe. Die Studie verdeutlicht, dass die Wahrscheinlichkeit einer ADHS-Diagnose mit steigendem Ausbildungsgrad der Eltern sinkt. Ein höheres Risiko für die Diagnose einer ADHS weisen darüber hinaus Kinder junger oder älterer Eltern auf (Referenz: männlicher Elternteil im Alter von 35-39 Jahren)). Das Risiko einer ADHS-Diagnose ist zudem bei niedrigem Einkommen (Bezug von Arbeitslosengeld oder Sozialhilfe) der Eltern statistisch signifikant erhöht [16]. Die beiden Studien aus Deutschland beantworten jedoch nicht, inwieweit eine familiäre Vorbelastung mit psychiatrischen Erkrankungen im Zusammenhang mit soziodemographischen Einflussfaktoren einer ADHS zu bewerten sind. Zu diesem Aspekt soll eine Diskussion angeregt werden.

Fragestellung

Ziel dieser Studie ist es, die Evidenz zu den Einflussgrößen der Diagnose einer ADHS-Erkrankung im Rahmen eines Kontrollgruppendesigns für eine große bundesweite Stichprobe von Patienten mit ADHS zu erweitern.

Die vorliegende Studie erweitert die bisherigen Untersuchungen auch auf erwachsene Patienten. Zwar tritt eine ADHS grundsätzlich bereits im Kindesalter auf (vor dem siebten Lebensjahr bzw. nach DSM-5 vor dem 12. Lebensjahr), jedoch gibt es einen nicht zu unterschätzenden Anteil an Patienten, bei denen die Diagnose erst im Erwachsenenalter gestellt wird [10]. Das Kollektiv der erwachsenen Patienten mit ADHS ist von Bedeutung, da die öffentliche Diskussion hinsichtlich Transition oder auch der Zulassung von Methylphenidat zeigt, dass dieses lange wenig beachtet wurde, so dass auch der Sachverständigenrat Gesundheit empfiehlt, diese Patientengruppe verstärkt in Untersuchungen mit einzubeziehen [17].

Eine Erweiterung der bisherigen Studienergebnisse um die gleichzeitige Einbeziehung soziodemographischer Faktoren und die familiäre Vorbelastung mit psychischen Erkrankungen soll einen weiteren Mehrwert dieser Studie darstellen, da es die Gewichtung dieser Aspekte im Vergleich zu bekannten Risikofaktoren wie Alter und Geschlecht des Patienten ermöglicht. Die folgenden Hypothesen bilden die Grundlagen der Untersuchung:

Hypothese 1: Bekannte Einflussgrößen auf die Wahrscheinlichkeit einer ADHS-Diagnose wie das männliche Geschlecht und das Kindesalter bestätigen sich auch in einem multivariaten Setting.

Hypothese 2: Das Kollektiv der erwachsenen Patienten mit ADHS macht einen nicht unwesentlichen Anteil am Gesamtkollektiv aus und zeigt weiteren Forschungsbedarf.

Hypothese 3: Familiäre Faktoren haben einen Einfluss auf die Wahrscheinlichkeit, dass ein Kind eine ADHS-Diagnose bekommt. Dies betrifft zum einen den Bildungs- und Einkommensstand, zum anderen das Vorhandensein weiterer psychiatrischer Diagnosen der Eltern sowie das Alter der Eltern bei Geburt.

Weitere Hypothesen:

Weiterhin wird die Hypothese untersucht, ob sich der Anteil der Kinder mit ADHS-Diagnose unter Erstgeborenen von dem Anteil unter zweit- oder drittgeborenen Kindern unterscheidet. Ein Unterschied in der prozentualen Verteilung könnte ein Hinweis auf die Belastung der Eltern und dem folgend eine ADHS-Diagnose des Kindes sein.

Methodik

Datengrundlage sowie Ein- und Ausschlusskriterien

Grundlage der Studie sind anonymisierte Routinedaten der Techniker Krankenkasse (TK) für den Zeitraum von 2011 bis 2014. Die folgenden Informationen definieren die Ein- und Ausschlusskriterien. Das ADHS-Kollektiv ist definiert über eine gesicherte ambulante Diagnose oder eine stationäre Haupt- oder Nebendiagnose im Jahr 2013. Die Identifizierung der kindlichen und erwachsenen Patienten erfolgt über das ICD-10-GM-System mit den ICD-Schlüsseln F90.0, F90.1, F90.8 und F90.9. Zur Sicherstellung der Validität der Erkrankungsdiagnose musste im Falle einer ambulanten Diagnose zudem in einem der drei Folgequartale nach Erstdiagnose eine weitere Diagnose dokumentiert worden sein.

Die Studienpopulation musste für die Jahre 2011 bis 2014 durchgängig versichert sein. In diesem Beobachtungszeitraum (2011-2014) wurde sichergestellt, dass keine gesicherte ambulante Diagnose oder stationäre Haupt- bzw. Nebendiagnose einer ADHS in den Jahren 2011 und 2012 vorliegt, um ausschließlich im Beobachtungszeitraum neu diagnostizierte Patienten zu erfassen. Der Hintergrund dieses Vorgehens ist, dass gewährleistet werden soll, dass die Komorbiditäten bereits vor der Diagnosestellung vorlagen, um den zeitlichen Zusammenhang mit der ADHS-Diagnose konsistent abbilden zu können. Die Diagnosestellung in 2013 gewährleistet einen Nachbetrachtungszeitraum der Patienten von mindestens einem Jahr.

Neben den Stammdaten (u.a. Alter und Geschlecht) der Patienten liegen Informationen zu ambulanten Behandlungen und stationären Aufenthalten sowie ambulanten Arzneimittelverordnungen vor.

Studiendesign

Auf Basis der vorgenannten Gruppe von Patienten mit ADHS sowie einer Kontrollgruppe im Verhältnis 3:1 wurde eine logistische Regression durchgeführt. Somit sind jedem Patienten mit ADHS jeweils drei Kontrollgruppenmitglieder ohne ADHS zufällig zugeordnet. Die Regression ermöglicht es, die Diagnosewahrscheinlichkeit unter Berücksichtigung des Einflusses der eingeschlossenen Faktoren im Vergleich zu einer nicht erkrankten Kontrollgruppe zu untersuchen. Der Einsatz einer logistischen Regression ergibt sich hierbei aus dem dichotomen Vorliegen von ADHS (ADHS ja/nein). Die Kontrollgruppe ist definiert als eine zufällige Stichprobe aus durchgängig Versicherten der Techniker Krankenkasse ohne ADHS-Diagnose (Personen mit Verdachtsdiagnose einer ADHS wurden ebenfalls ausgeschlossen). Die zufällige Auswahl wurde durch einen SAS-Algorithmus sichergestellt. Auf eine Adjustierung z.B. nach Alter und Geschlecht wurde verzichtet, da diese Faktoren im Rahmen der multivariaten Regression berücksichtigt werden. Obwohl die ADHS-Erkrankung grundsätzlich bereits im Kindesalter besteht, ist nicht auszuschließen, dass ein gewisser Anteil erst im Erwachsenenalter diagnostiziert wird. Deshalb ist es aufgrund der Relevanz des Kollektivs wichtig, dieses einzuschließen, zumal die Notwendigkeit von Untersuchungen zu diesem Kollektiv verstärkt in die öffentliche Wahrnehmung gerät, etwa in der Diskussion um eine adäquate Transition.

Bevor die Ergebnisse im Rahmen einer multivariaten Regression dargelegt werden, erfolgt eine deskriptive Darstellung wichtiger Aspekte (Alters- und Geschlechtsverteilung sowie die Anteile in Bezug auf alle untersuchten Variablen). Zudem wird dargestellt, wie hoch der Anteil der Eltern ist, die ebenfalls eine ADHS-Diagnose aufweisen.

Variablendefinitionen

Tabelle 1: Definition der Variablen

Variable	Definition
Variablen mit Bezug auf den Patienten mit ADHS	<ul style="list-style-type: none"> • Geschlecht • Alter zum Jahr der Diagnosestellung in 2013
ADHS-spezifische Komorbiditäten	<ul style="list-style-type: none"> • Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen (F10*-F19*) • Depressive Episode und rezidivierende depressive Störung (F32*;F33*) • Angststörungen (F40*;F41*) • Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen (S00*-T98*) • Personen mit potentiellen Gesundheitsrisiken aufgrund sozioökonomischer oder psychosozialer Umstände (Z55*-Z65*) • Probleme mit Bezug auf die Lebensführung und Lebensbewältigung (Z71*-Z73*)
Regionalität	<ul style="list-style-type: none"> • Über den vom Bundesinstitut für Bau, Stadt- und Raumforschung öffentlich zugänglichen INKAR-Datensatz anhand der Kreisnummer zugeschlüsselt • Verdichtet zur Variable der siedlungsstrukturellen Kreistypen (Land/Stadt)
Sozioökonomischer Beschäftigungsstatus	<ul style="list-style-type: none"> • Anhand des Tätigkeitsschlüssels in die International Standard Classification of Occupation (ISCO) übersetzt • Darauf folgend Überführung in den ISEI (International Socio-economic Index of Occupational Status) (Methodik von Ganzeboom et al.) • Angabe in Quintilen
Bildungsstatus	<ul style="list-style-type: none"> • Abgeleitet aus der 6. und 7. Stelle des Tätigkeitsschlüssel • Angegeben in „niedrig“, „mittel“ und „hoch“ gemäß der Definition des statistischen Bundesamtes
Variablen mit Bezug auf die Eltern	<ul style="list-style-type: none"> • Zuordnung der Eltern erfolgt über den Datensatz der familienversicherten Personen • Alter des Elternteils definiert zum Geburtszeitpunkt • Vorhandensein von F-Diagnosen codiert als Dummy-Variable

*: Diagnose gemäß ICD-10 als dreistelliger Code.

Die unabhängigen Variablen für die logistische Regression sind das Alter (zum Jahr 2013 und unter Einbeziehung des erwachsenen Kollektivs), das Geschlecht und der Wohnort (verdichtet zu der Variable der siedlungsstrukturellen Kreistypen) des Patienten mit ADHS bzw. Versicherten. Zudem finden der sozioökonomische Beschäftigungsstatus sowie der Bildungsstand des Mitglieds (bei familienversicherten Kindern, was 85 % der untersuchten Patienten mit ADHS darstellt, ist dies ein Elternteil und zu 59,3 % der Vater), psychiatrische Diagnosen als Proxyvariable für familiäre Vorbelastung mit psychischen und Verhaltensstörungen seitens der Eltern sowie das Alter der Eltern bei Geburt (Mutter oder Vater, über den das Kind familienversichert ist) und bei

einer ADHS häufig auftretende Komorbiditäten bezogen auf das Kind oder den Erwachsenen Berücksichtigung (Tabelle 1). Der sozioökonomische Beschäftigungsstatus wird über den Tätigkeitsschlüssel approximiert [18]. Hierfür wird die Klassifikation der Berufe (erste 5 Ziffern des Tätigkeitsschlüssels) in die internationale Entsprechung (International Standard Classification of Occupation (ISCO)) übersetzt und gemäß der Methodik von Ganzeboom et al. in einen Indexwert überführt (International Socio-economic Index of Occupational Status (ISEI) [19]. Der Bildungsstatus ist ebenfalls dem neunstelligen Tätigkeitsschlüssel zu entnehmen (6. und 7. Stelle) und wird gemäß der Definition des statistischen Bundesamtes als „niedrig“, „mittel“ und „hoch“ angegeben [20].

Die Variable der siedlungsstrukturellen Kreistypen wird den vorliegenden Routinedaten über den vom Bundesinstitut für Bau-, Stadt- und Raumforschung öffentlich zugänglichen INKAR (Indikatoren und Karten zur Raum- und Stadtentwicklung)-Datensatz zugeschlüsselt [21]. Die Variable „siedlungsstrukturelle Kreistypen“ gliedert sich in vier Subvariablen, die als Dummy-Variablen kodiert sind und die kreisfreien Großstädte, städtischen Kreise, ländlichen Kreise mit Verdichtungsansätzen sowie dünn besiedelte ländliche Kreise umfassen.

Aus vorherigen Untersuchungen und der relevanten internationalen Literatur konnten bereits relevante Komorbiditäten bei einer ADHS identifiziert werden [5, 8, 22, 23]. Diese umfassen depressive Störungen (monophasische und rezidivierende Verlaufsformen) (F32*, F33*), psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen (F10*-F19*), Verletzungen, Vergiftungen und bestimmte andere Folgen äußerer Ursachen (S00*-T98*) und Angststörungen (F40*, F41*). Erweitert werden diese um relevante Diagnosen des ICD-10 Z-Kapitels (Faktoren, die den Gesundheitszustand beeinflussen und zur Inanspruchnahme des Gesundheitswesens führen) aus dem Bereich der Personen mit potentiellen Gesundheitsrisiken aufgrund sozioökonomischer/psychosozialer Umstände (Z55*-Z65*) sowie Problemen mit Bezug auf die Lebensführung und Lebensbewältigung (Z71*-Z73*). Dies trägt der Annahme Rechnung, dass sich z.B. Erziehungsprobleme auf das ADHS-Risiko auswirken können. Die genannten Komorbiditäten beziehen sich jeweils auf den Patienten, während die folgenden Komorbiditäten den Bezug zu den Eltern herstellen.

Die psychiatrischen Diagnosen der Eltern bilden das Spektrum der psychischen und Verhaltensstörungen (ICD-Kapitel F) im Beobachtungszeitraum ab und dienen somit als Proxy-Variable für eine familiäre Vorbelastung mit psychischen Erkrankungen. Für diese Variable und die Variable des Alters der Eltern bei Geburt des Kindes ist eine Zuordnung des Kindes zu einem Elternteil notwendig. Dies ist möglich, sofern ein Mitglied identifiziert werden kann, über das das

Kind familienversichert ist. Für die restlichen Versicherten ergeben sich fehlende Werte, für die Imputationsverfahren zum Einsatz kommen. Die Imputationen beruhen auf multiplen Regressionsverfahren auf Grundlage multivariater Normalverteilung (eine genaue Beschreibung des Verfahrens findet sich bei [24]). Für die Variable des sozioökonomischen Beschäftigungsstatus wird bei familienversicherten Kindern der Status des Elternteils als Mitglied verwendet¹. Fehlt auch die Angabe des Mitglieds, sind wiederum Imputationsverfahren notwendig. Da im Tätigkeitsschlüssel bereits eine Ausprägung „unbekannt“ für den Schul- bzw. Ausbildungsabschluss vorhanden ist, wurde für diese Variable auf die Anwendung von Imputationen verzichtet und falls fehlende Werte verbleiben, diese ebenfalls auf „unbekannt“ gesetzt.

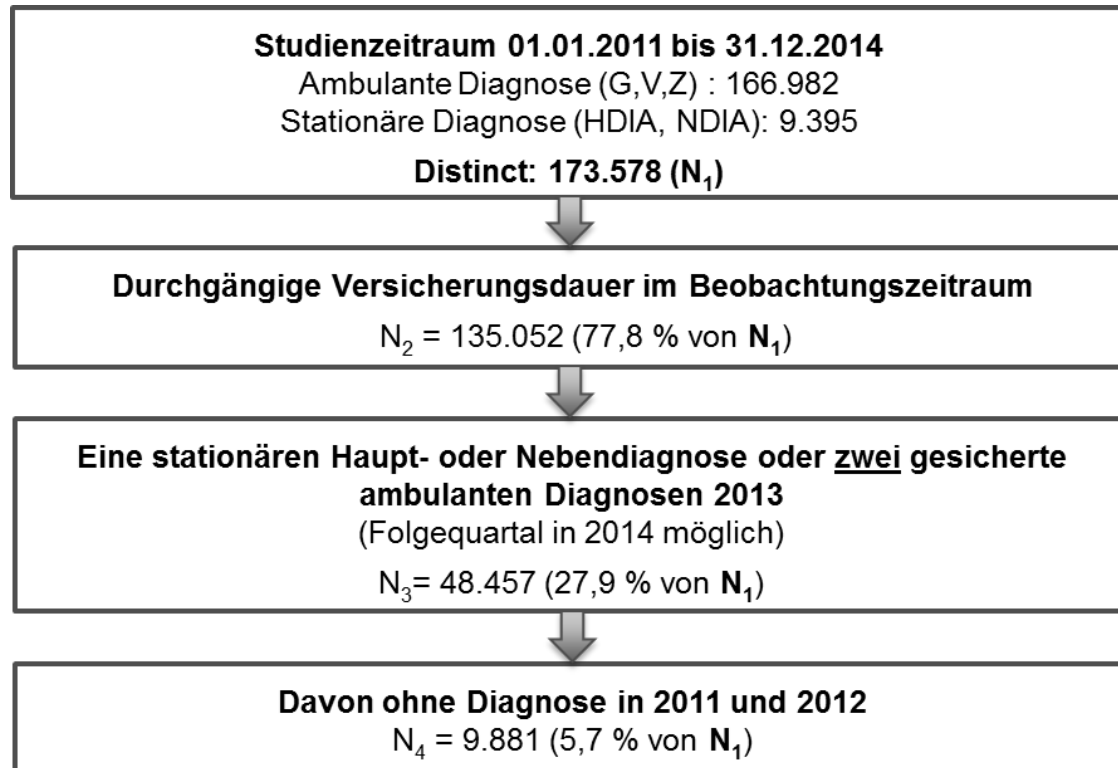
Software und Statistik

Die Modellgüte der logistischen Regression wurde u.a. anhand des Hosmer- und Lemeshowschen Tests sichergestellt. Die Ergebnisanalyse der logistischen Regression erfolgt anhand von Odds Ratios (OR) als Maß für das Risikoverhältnis (für weiterführende Literatur siehe: [25]). Die Güte der Datenimputation wurde anhand der relativen Erhöhung der Varianz sowie der totalen und relativen Effizienz als Ganzes überprüft [24]. Die Datenverwaltung und -auswertung erfolgte mit dem SAS Enterprise Guide 6.1 sowie SAS 9.3. Alle notwendigen Maßnahmen zur Wahrung des Datenschutzes, wie in der Guten Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS) definiert, wurden eingehalten [26]. Dies umfasst unter anderem die Pseudonymisierung der personenidentifizierenden Versicherteninformationen.

¹ Ein minderjähriges, nicht berufstätiges Kind ist stets Versicherter. Die Anzahl der Versicherten ist höher als die der Mitglieder, da Ehepartner und Kinder von GKV-Mitgliedern beitragsfrei mitversichert werden können. Ein Mitglied kann sowohl ein Elternteil als auch Patient sein, der z.B. eigenes Einkommen erzielt und nicht mehr beitragsfrei mitversichert ist.

Ergebnisse

Abbildung 1: Flow Chart



Legende: N-Anzahl (N₁: Ausgangspopulation, N₂,N₃,N₄ gibt jeweils die Population nach Anwendung des benannten Kriteriums an); G – Gesicherte Diagnose; V – Verdachtsdiagnose; Z – Zustand nach Diagnose; HDIA – Hauptdiagnose; NDIA - Nebendiagnose

Das Flow-Chart (Abbildung 1) zeigt, dass durch das Kriterium der durchgängigen Versicherungsdauer 22,2 % der Patienten ausgeschlossen werden. Es verdeutlicht weiterhin, dass 9.881 Patienten gemäß der Definition eines zweijährigen Bereinigungszeitraums (sogenannter Indexzeitraum) neu erkrankt sind. Dies entspricht 5,7 % der Ausgangspopulation. Die Gütekriterien zur Datenimputation erreichen am Beispiel des Alters der Eltern bei Geburt eine relative Effizienz von 92,3 % bei einer totalen Varianzerhöhung von 0,04 sowie einer relativen Erhöhung dieser von 2,8.

Deskriptive Ergebnisse

Im Rahmen der Definition des ADHS-Kollektivs wurden 9.881 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 14,9 Jahren [SD: 12,6] und einem Anteil männlicher Patienten von 70,1 % identifiziert. 23,2 % aller Patienten waren 18 Jahre oder älter. Die Kontrollgruppe ist durchschnittlich 42,3 Jahre [SD: 20,2] alt und zu 51,0 % männlichen Geschlechts.

Gemessen an der regionalen Verteilung zeigt sich, dass ein Großteil der Patienten aus städtischen Gebieten kommt (76,6 %; Kontrollgruppe 77,3 %). In der ADHS-Gruppe beträgt der Anteil familienversicherter Kinder 84,5 %. In diesem Bereich ergibt sich somit für 15,5 % eigenständig Versicherter der Bedarf einer Datenimputation, wenn aus der Historie innerhalb des Beobachtungszeitraums kein Elternteil zu identifizieren war. 59,3 % der Kinder waren über ihren Vater familienversichert. Zudem wiesen 152 Elternteile (1,7 %) im Studienzeitraum ebenso wie eines ihrer Kinder eine ADHS-Diagnose auf. Bei Eltern mit mindestens zwei Kindern hat in 40,5 % der Fälle das erste Kind und in 43,7 % das zweite Kind eine ADHS. In 2 % der Fälle haben beide Kinder eine ADHS. Auch bei Eltern mit mindestens drei Kindern ist die Verteilung, welches der drei Kinder als erstes eine ADHS aufweist, vergleichbar (1. Kind: 28,0 %, 2. Kind: 27,9%, 3. Kind: 29,4 %).

Determinanten für die Diagnose eines ADHS

Tabelle 2: Determinanten für die Diagnose einer ADHS im Rahmen einer logistischen Regression

Variable	Effekt	N ADHS/ Kontrollgruppe	Odds Ratio	95 % KI
Altersgruppe (Referenz: 6-12-Jährige: ADHS: 5.527 (55,9 %) Kontrollgruppe: 1.755 (5,9 %))	0-5-Jährige	833 (8,4 %)/ 805 (2,7 %)	0,343	0,305-0,385
	13-17-Jährige	1.230 (12,5 %)/ 1.661 (5,6 %)	0,222	0,202-0,245
	Erwachsene	2.291 (23,2 %)/ 25.423 (85,8 %)	0,025	0,023-0,027
Geschlecht (Referenz: weiblich: ADHS: 2.955 (29,9 %) Kontrollgruppe: 14.525 (49,0 %))	Männlich	6.926 (70,1 %)/ 15.118 (51,0 %)	2,306	2,162-2,460
Alter der Eltern bei Geburt	-	Mittelwert: 32,00/ 28,07	1,021	1,014-1,027
Siedlungsstrukturelle Kreistypen (Referenz: Städtische Kreise ADHS: 4.274 (43,3 %) Kontrollgruppe: 12.519 (42,4 %))	Ausland o. unbekannt	16 (0,2 %)/ 92 (0,3 %)	0,764	0,390-1,498
	Dünn besiedelte ländliche Kreise	1.027 (10,4 %)/ 3.022 (10,2 %)	0,926	0,832-1,030
	Ländliche Kreise mit Verdichtung	1.266 (12,8 %)/ 3.690 (12,5 %)	1,011	0,916-1,116
	Kreisfreie Großstädte	3.298 (33,4 %)/ 10.320 (34,9 %)	1,096	1,021-1,177
Bildungsstatus (Referenz: niedrig ADHS: 801 (8,1 %) Kontrollgruppe: 1.944 (6,6 %))	Unbekannt	2.741 (27,7 %)/ 10.709 (36,1 %)	0,695	0,612-0,789
	Mittel	4.348 (44,0 %)/ 10.801 (36,4 %)	0,784	0,695-0,885
	Hoch	1.991 (20,2 %)/ 6.189 (20,9 %)	0,546	0,474-0,628
Sozioökonomischer Beschäftigungsstatus (Referenz: 1. Quintil ADHS: 1.575 (15,9 %) Kontrollgruppe: 4.349 (14,7 %))	2. Quintil	2.237 (22,6 %)/ 5.515 (18,6 %)	1,285	1,159-1,425
	3. Quintil	2.517 (25,5 %)/ 10.219 (34,5 %)	0,843	0,763-0,933
	4. Quintil	1.910 (19,3 %)/ 5.208 (17,6 %)	1,144	1,025-1,276
	5. Quintil	1.642 (16,6 %)/ 4.352 (14,7 %)	1,136	1,001-1,289
F-Diagnosen der Eltern (Referenz: 0 ADHS: 6.569 (66,5 %) Kontrollgruppe: 25.797 (87,0 %))	1 = vorhanden	3.312 (33,5 %)/ 3.846 (13,0 %)	2,092	1,945-2,249

Variable	Effekt	N ADHS/ Kontrollgruppe	Odds Ratio	95 % KI
Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen (F10*-F19*) (Referenz: 0 ADHS: 9.529 (96,4 %) Kontrollgruppe: 28.445 (96,0 %))	1 = vorhanden	352 (3,6 %)/ 1.198 (4,0 %)	1,972	1,709-2,276
Depressive Episode und depressive Störung (F32*;F33*) (Referenz: 0 ADHS: 9.529 (96,4 %) Kontrollgruppe: 26.644 (89,9 %))	1 = vorhanden	1.041 (10,5 %) / 2.999 (10,1 %)	4,293	3,879-4,753
Angststörungen (F40*;F41*) (Referenz: 0 ADHS: 9.298 (94,1 %) Kontrollgruppe: 28.269 (95,4 %))	1 = vorhanden	583 (5,9 %)/ 1.374 (4,6 %)	1,936	1,699-2,207
Verletzungen, Vergiftungen und andere äußere Ursachen (S00*-T98*) (Referenz: 0 ADHS: 6.394 (64,7 %) Kontrollgruppe: 22.063 (74,4 %))	1 = vorhanden	3.487 (35,3 %)/ 7.580 (25,6 %)	1,340	1,254-1,432
Personen mit potentiellen Gesundheitsrisiken aufgrund sozioökonomischer/psychosozialer Umstände (Z55*-Z65*) (Referenz: 0 ADHS: 9.342 (94,6 %) Kontrollgruppe: 29.326 (98,9 %))	1 = vorhanden	539 (5,5 %)/ 317 (1,1 %)	2,808	2,319-3,400
Probleme mit Bezug auf die Lebensführung (Z71*-Z73*) (Referenz: 0 ADHS: 9.294 (94,1 %) Kontrollgruppe: 28.560 (96,4 %))	1 = vorhanden	587 (5,9 %)/ 1.083 (3,7 %)	1,258	1,090-1,451

N: Anzahl; KI: Konfidenzintervall.

Determinanten für die Diagnose eines ADHS

Anhand der logistischen Regression (Tabelle 2) zur Identifikation relevanter Einflussfaktoren auf die ADHS-Diagnose zeigte sich, dass das Risiko eine ADHS zu diagnostizieren in der Altersklasse der 6- bis 12-Jährigen am höchsten und bei Erwachsenen am niedrigsten ist und die Odds Ratio bei männlichen Patienten 2,3 [95%-KI: 2,2-2,5] im Vergleich zu Patientinnen beträgt. Hinsichtlich des Bildungsniveaus weist ein mittlerer bzw. hoher Bildungsstatus des Mitglieds ein signifikant niedrigeres Risiko einer ADHS-Diagnose gegenüber einem niedrigen Bildungsstatus auf (OR: 0,78 [95%-KI: 0,70-0,89] bzw. OR: 0,55 [95%-KI: 0,47-0,63]). Mit höherem Alter und Vorliegen von spezifischen psychiatrischen Diagnosen seitens der Eltern erhöht sich das ADHS-Risiko der Kinder (OR: 2,09 [95%-KI: 1,95-2,25]). Insbesondere psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen (F10*-F19*; OR: 1,8 ([95%-KI: 1,5-2,0) sowie neurotische Störungen (F48*, OR: 1,5 ([95%-KI: 1,3-1,7]) und depressive Störungen (F32 und F33; OR: 1,3 ([95%-KI: 1,2-1,5]) der Eltern wirken sich hierbei als Risikofaktoren aus. Eine gesonderte Untersuchung nach Vorliegen von ADHS-Diagnosen zeigt eine OR von 12,8 ([95%-KI: 6,3-25,8]).

Auch wenn Komorbiditäten bei dem Patienten mit ADHS selbst vorliegen, wirkt sich das erhöhend auf das ADHS-Risikoverhältnis aus. Die höchste Odds Ratio wird bei der Komorbidität „Depressive Episode und depressive Störung“ mit 4,3 [95%-KI: 3,9-4,8] erreicht. Die siedlungsstrukturellen Kreistypen haben größtenteils keinen signifikanten Einfluss auf die ADHS-Diagnosestellung. Ausnahme bilden die kreisfreien Großstädte im Vergleich zu den städtischen Kreisen (OR: 1,10 [95%-KI: 1,02-1,18]). Die Variable des sozioökonomischen Beschäftigungsstatus weist keinen eindeutigen Zusammenhang auf.

Diskussion und Limitationen

Alter, Geschlecht und die Komorbiditäten der Patienten mit ADHS konnten als Risikofaktoren für eine ADHS-Diagnose identifiziert werden. Somit bestätigen sich bekannte Faktoren auch in der vorliegenden Studie bzw. im multivariaten Setting (Hypothese 1). Dass 23,2 % Prozent der Patienten mit ADHS 18 Jahre oder älter sind, bestätigt Hypothese 2 sowie die hohe Relevanz dieses Kollektivs und die gesonderte Untersuchung dieses Kollektivs in wissenschaftlichen Studien. Darüber hinaus konnten Charakteristika der Eltern (Alter und psychiatrische Diagnosen gemäß ICD-10-Klassifikation) und zudem das Bildungsniveau als Einflussfaktoren auf die ADHS-Diagnose identifiziert werden. Damit bestätigt sich Hypothese 3 partiell, da die genannten Charakteristika des familiären Hintergrunds als Einflussfaktoren identifiziert werden konnten, nicht jedoch das Einkommensniveau bzw. der sozioökonomische Beschäftigungsstatus, die ebenfalls Teil des familiären Hintergrunds sind. Jedoch haben erstgeborene Kinder keine höhere

Wahrscheinlichkeit einer ADHS-Diagnose als zweit- oder später geborene Kinder. Eine ein ADHS der Folgekinder begünstigende Belastung der Eltern erscheint damit unter Berücksichtigung der Abbildbarkeit durch GKV-Routinedaten eher unwahrscheinlich (weitere Hypothese).

Im Vergleich zu bereits erfolgten Untersuchungen zeigt sich, dass das Durchschnittsalter der Patienten mit 14,9 Jahren zwei Jahre höher liegt, der Anteil der männlichen Patienten mit ADHS ist mit 70 % zu 73 % in beiden Auswertungen jedoch ähnlich hoch [9]. Bezogen auf die Variable der Regionalität zeigen Surveydaten bei einer Unterteilung in Stadt/Land ebenso wie in der vorliegenden Studie keine regionalen Unterschiede bei den ADHS-Diagnosen [27]. Hering et al. (2014) stellen deskriptiv die höchste ADHS-Prävalenz im ländlichen Raum fest [28]. Weitere Studien belegen regionale Unterschiede der ADHS-Diagnosen z.B. nach Bundesland. Es zeigt sich, dass der Stadtstaat Bremen mit 0,69 eine niedrigere Odds Ratio bezogen auf die Diagnose einer ADHS aufweist als das Referenz-Bundesland Berlin, während sich z.B. in Bayern mit 1,26 eine höhere Odds Ratio als im Referenz-Bundesland verdeutlicht [16].

Verglichen mit der KiGGS-Studie bestätigen sich die Aussagen zur häufigeren Erkrankung von männlichen Kindern sowie die Altersstruktur der Erkrankten. Hinsichtlich des in der KiGGS-Studie definierten Sozialstatus kann die vorliegende Studie den Einfluss eines niedrigen Bildungsstatus auf das Risiko einer ADHS-Diagnose bestätigen, für den sozioökonomischen Status gilt dies nicht. Abweichend zur Definition über zwei gesonderte Variablen (Bildung und sozioökonomischer Status) wurde die Variable des Sozialstatus in der KiGGS-Studie anhand eines mehrdimensionalen Index bestimmt. Grundlage dabei waren die Angaben der Eltern zu ihrer schulischen und beruflichen Ausbildung, ihrer beruflichen Stellung sowie zum Haushaltsnettoeinkommen [13].

Im Zusammenhang mit dem Arztreport der Barmer GEK lässt sich festhalten, dass sich ebenfalls die Alters- und Geschlechtsstruktur der Patienten mit ADHS bestätigt. Darüber hinaus bestätigt sich die risikosenkende Wirkung eines hohen Bildungsabschlusses der Eltern. Weiterhin kommt der Arztreport zu dem Ergebnis, dass bei einem Einkommen der Eltern über der Beitragsbemessungsgrenze der Gesetzlichen Krankenversicherung das Risiko einer ADHS-Diagnose in Bezug auf die Referenzkategorie „Übrige“ (alle Arbeitnehmer unter der Beitragsbemessungsgrenze) sinkt bzw. bei Arbeitslosigkeit oder dem Bezug von Sozialhilfe steigt [16]. Diese Aussage ist in Bezug auf den sozioökonomischen Beschäftigungsstatus in der vorliegenden Studie nicht zu verifizieren. Beide Studien folgen einer unterschiedlichen Herangehensweise. Im Vorgehen des Arztreportes erfolgt ein Vergleich der genannten Gruppen zur Referenzkategorie "übrige Beitragsgruppen". In der vorliegenden Studie wird aus einer

Berufsgruppenklassifikation eine Berufshierarchie hergestellt, die auf einer Befragung beruht, jedoch nur männliche Erwerbstätige erfasst [19].

Das Ergebnis dieser Studie zeigt darüber hinaus, dass mit steigendem Alter der Eltern bei Geburt das Risiko einer ADHS-Diagnose des Kindes steigt. Dies ist konträr zu den Ergebnissen von Chudal et al. (2015), die insbesondere die Eltern unter 20 Jahre als Risikogruppe identifizierten (OR: 1,4-1,6) [29]. In der vorliegenden Studie liegt die OR bei 1,021 und weist somit mit steigendem Alter der Eltern ein höheres Risiko auf. Sensitivitätsanalysen zeigten jedoch, dass die Ergebnisse konsistent zu denen von Chudal et al. (2015) sind, da der Zusammenhang einer Parabel entspricht: Es besteht ein deskriptiv höheres Risiko bei jungen Eltern (unter 20 Jahren, jedoch nicht signifikant) und entsprechend der vorliegenden Ergebnisse auch bei älteren Eltern. Dies bestätigt auch der Arztreport der Barmer GEK [16]. Aufgrund der geringen Anzahl an Personen in bestimmten Altersgruppen wurde auf eine weitere Analyse des Zusammenhangs in der vorliegenden Studie jedoch verzichtet (die Anzahl der Eltern unter 20 Jahre beträgt 88 Personen). Das Vorhandensein von F-Diagnosen (psychische und Verhaltensstörungen) bei den Eltern dient als Proxy-Variable für eine familiäre Vorbelastung mit psychischen Erkrankungen und ist mit einer Odds Ratio von 2,1 als Risiko auf eine ADHS-Erkrankung signifikant. Auch wenn die Forschung zu den Ursachen der ADHS noch nicht abgeschlossen ist, so kommen medizinische Studien zu dem Ergebnis, dass familiäre Häufungen von ADHS-Diagnosen im Sinne einer multifaktoriellen Genese eine wichtige Rolle für die Ätiologie der ADHS spielen [30, 31]. Die vorhandenen psychiatrischen Diagnosen der Eltern geben einen Hinweis für diese These. Die Möglichkeit der Prävention wird somit auch dadurch determiniert, dass psychische Erkrankungen der Eltern einen Einfluss auf die ADHS-Diagnosewahrscheinlichkeit des Kindes haben. Sofern eine familiäre Vorbelastung mit psychischen Erkrankungen bekannt ist, wäre auch eine zielgruppenspezifischere Ansprache der Eltern hinsichtlich des Risikos ihrer Kinder möglich. Elternt raining wird hierbei in der medizinischen Literatur als eine Möglichkeit gesehen, durch Ansprache elterlicher Kontextfaktoren die ADHS-Wahrscheinlichkeit des Kindes zu verringern [32]. Somit sollten eine familiäre Vorbelastung mit psychischen Erkrankungen und soziodemographische Einflussgrößen insbesondere bei der Diagnosestellung einer ADHS sowie bei Präventionskonzepten berücksichtigt werden. Dieses Ergebnis bedarf weiterer Diskussion der medizinischen Fachwelt.

Hierbei ist zu beachten, dass der Anteil der Eltern, die ebenso wie ihr Kind im Studienzeitraum eine ADHS-Diagnose aufweisen, gering (1,7 %) und die Gesamtvorbelastung mit psychischen Erkrankungen somit einen größeren Einfluss zu haben scheint als das Vorhandensein einer ADHS-Diagnose.

Als Fazit dieser Studie und Nutzen für die Praxis lässt sich festhalten, dass die identifizierten Risikofaktoren insbesondere hinsichtlich der familiären medizinischen Disposition sowie der sozialen Umwelteinflüsse bei der Diagnostik und Prävention stärker zu berücksichtigen sind. Dies bedeutet u.a., dass Diagnostik auf ADHS in Ansprache mit den Eltern von Kindern frühzeitig eingeleitet werden sollte. Darüber hinaus ist die Verantwortung des Gesetzgebers hinsichtlich präventiver Maßnahmen der ADHS zu stärken. Als Ausblick ist anzuregen, eine getrennte Analyse von Erwachsenen als spezielles Kollektiv mit ADHS durchzuführen.

Limitationen

Eine Limitation dieser Studie besteht darin, dass eine Zuordnung der Eltern zu ihrem Kind nicht immer möglich war und deshalb Annahmen getroffen wurden und Imputationsverfahren zum Einsatz kamen. Trotz eines hohen Anteils fehlender Werte für Teilbereiche der Kontrollgruppe ermöglicht es die Gesamtgröße der Stichprobe dennoch, eine hohe Effizienz der Datenimputation (relative Effizienz) zu garantieren, so dass die Aussagekraft bestehen bleibt. Familiäre Dispositionen sind in den GKV-Routinedaten nicht enthalten, so dass diese Faktoren nur durch das Vorhandensein von psychiatrischen Diagnosen der Eltern approximiert werden können. Dennoch zeigte sich zumindest ein Hinweis dafür, dass bei Eltern mit psychiatrischen Diagnosen das Kind häufiger von ADHS betroffen ist. Mit Bezug auf die Patienten mit ADHS könnten darüber hinaus weitere Komorbiditäten wie z.B. Persönlichkeitsstörungen relevant sein, die in der vorliegenden Studie keine Berücksichtigung gefunden haben.

Durch den Bereinigungszeitraum von zwei Jahren kommt es zu einer Überschätzung der Inzidenz, da noch Patienten verbleiben, die bei einem längeren Bereinigungszeitraum (z.B. 8 Jahre) aufgrund einer Diagnose innerhalb dieses Zeitraums ausgeschlossen worden wären [33]. Aus diesem Grund wird in der vorliegenden Studie die Inzidenz im Beobachtungszeitraum definiert. Ein geringer Anteil prävalenter Patienten sollte die Aussagekraft der Analysen nicht im stärkeren Maße beeinflussen, da elternbezogene Variablen auch für prävalente Patienten mit ADHS Bestand haben. Zudem sind Komorbiditäten nicht zwingend Risikofaktoren, sondern können auch in Folge der ADHS-Erkrankung auftreten. Weiterhin liegt ein geringer Bias vor, da das durchschnittliche Alter der Kontrollgruppe höher ist als das der ADHS-Gruppe und dies möglicherweise mit dem Alter der Eltern bei Geburt assoziiert ist. Grund hierfür ist, dass frühere Generationen bei der Geburt ihrer Kinder jünger waren.

Es ist weiterhin darauf hinzuweisen, dass die allgemein gültigen Limitationen bei der Analyse von GKV-Routinedaten gelten. Diese liegen darin begründet, dass diese Daten primär zu Abrechnungszwecken erhoben und erst sekundär Analysezielen zugeführt werden [34].

Somit sind die Ergebnisse mit Vorsicht zu interpretieren, da keine Angaben zur Krankheitsschwere oder dem näheren familiären sowie zu dem Schulumfeld vorliegen. Dies betrifft nicht den Trend und die Signifikanz an sich, sondern vielmehr die genaue Höhe der Odds Ratios.

Konsequenzen für Klinik und Praxis

- Das Alter, Geschlecht und Komorbiditäten des Versicherten sowie Charakteristika der Eltern (z.B. geringerer Sozialstatus, Vorhandensein von psychiatrischen Diagnosen oder ältere Eltern) konnten als Risikofaktoren für eine ADHS-Diagnose identifiziert werden. Somit sind sowohl Komorbiditäten des Patienten als auch Vorerkrankungen der Eltern von Bedeutung.
- Die Studie verdeutlicht, dass nicht nur die familiäre medizinische Disposition mit psychischen Erkrankungen eine Rolle bei der ADHS spielen kann, sondern auch elternseitige soziodemographische Faktoren wie z.B. das Bildungsniveau.
- Das Wissen um psychosoziale Risikofaktoren gibt Hinweise zur Entwicklung individueller diagnostischer und präventiver Konzepte mit dem Ziel, den identifizierten Risikogruppen gezielte Präventionsprogramme anzubieten.

Literatur

1. Roick C, Waltersbacher A. Hyperkinetische Störungen bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland: Administrative Prävalenz und regionale Unterschiede in der Diagnosehäufigkeit. *Psychiat Prax* 2015; 42 (01): 21–29
2. Schlack R, Mauz E, Hebebrand J et al. Hat die Häufigkeit elternberichteter Diagnosen einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) in Deutschland zwischen 2003–2006 und 2009–2012 zugenommen? *Bundesgesundheitsbl.* 2014; 57 (7): 820–829
3. Rösler M, Römer K. ADHS mit Persistenz im Erwachsenenalter – Symptomatik und Therapie. *Lege artis* 2014; 4 (03): 162–167
4. Thomas R, Sanders S, Doust J et al. Prevalence of attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review and meta-analysis. *Pediatrics* 2015; 135 (4): e994-1001
5. Kessler R, Adler L, Barkley R et al. The Prevalence and Correlates of Adult ADHD in the United States. Results From the National Comorbidity Survey Replication. *Am J Psychiatry* 2006; 163 (4): 716-723
6. Matza LS, Paramore C, Prasad M. A review of the economic burden of ADHD. *Cost Eff Resour Alloc* 2005; 3 (1): 5
7. Braun S, Zeidler J, Linder R et al. Treatment costs of attention deficit hyperactivity disorder in Germany. *Eur J Health Econ* 2013; 14 (6): 939–945
8. Klora M, Zeidler J, Lublow D et al. Alters- und geschlechtsspezifische Kosten sowie die Versorgung mit medikamentösen Therapien von Patienten mit ADHS. *Gesundheitswesen* 2015; DOI: 10.1055/s-0041-110523
9. Klora M, Zeidler J, Linder R et al. Costs and treatment patterns of incident ADHD patients - a comparative analysis before and after the initial diagnosis -. *Health Econ Rev* 2015; 5 (1): 791
10. Dt.Ges.f. Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie u.a. (Hrsg.). Leitlinien zu Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter. Mit 9 Tabellen. 3. Aufl. Köln: Dt. Ärzte-Verl.; 2007
11. Kahl KG. Komorbidität und klinische Differenzialdiagnose. In: Kahl KG, Puls J. H., Schmid G, et al., Hrsg. *Praxishandbuch ADHS*. 2. Aufl. Stuttgart; 2012: 21–27

12. Biederman J, Petty CR, Evans M et al. How persistent is ADHD? A controlled 10-year follow-up study of boys with ADHD. *Psychiatry Res* 2010; 177 (3): 299–304
13. Robert Koch-Institut (Hrsg), Bundeszentrale für gesundheitliche Aufklärung. Erkennen - Bewerten - Handeln: Zur Gesundheit von Kindern und Jugendlichen in Deutschland. Berlin: Robert-Koch-Inst.; 2008
14. Ramtekkar UP, Reiersen AM, Todorov AA et al. Sex and Age Differences in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms and Diagnoses. Implications for DSM-V and ICD-11. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2010; 49 (3): 217-228.e3
15. Russell AE, Ford T, Russell G. Socioeconomic Associations with ADHD: Findings from a Mediation Analysis. *PLoS ONE* 2015; 10 (6): e0128248
16. Grobe TG, Bitzer EM, Schwartz FW. BARMER GEK Arztreport 2013. Schwerpunkt: Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörungen. Bd. 18. Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse. Siegburg: Asgard-Verl.-Service; 2013
17. Deutscher Bundestag (Hrsg.). Koordination und Integration. Gesundheitsversorgung in einer Gesellschaft des längeren Lebens. 16/13770. Verhandlungen des Deutschen Bundestages Drucksache. Bonn: Sachverständigenrat zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen; 2009
18. Damm K, Lange A, Zeidler J et al. Einführung des neuen Tätigkeitsschlüssels und seine Anwendung in GKV-Routinedatenauswertungen. *Bundesgesundheitsbl.* 2012; 55 (2): 238–244
19. Ganzeboom, Harry B. G., Graaf, Paul M. de, Treiman DJ. A standard international socio-economic index of occupational status. *Social science research: a quarterly journal of social science methodology and quantitative research* 1992
20. Statistisches Bundesamt. Bildungsstand. Im Internet: https://www.destatis.de/DE/Publikationen/STATmagazin/Bevoelkerung/2010_10/Bidlungsstand.html
21. Bundesinstitut für Bau-, Stadt- und Raumforschung (BBSR). Indikatoren und Karten zur Raum- und Stadtentwicklung. Im Internet: <http://www.inkar.de/>

22. Romanos M, Schwenck C, Walitza S. Diagnostik der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung im Kindes- und Jugendalter. *Nervenarzt* 2008; 79 (7): 782–790
23. Gillberg C, Gillberg IC, Rasmussen P et al. Co-existing disorders in ADHD - implications for diagnosis and intervention. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2004; 13 Suppl 1: 180-92
24. UCLA: Statistical Consulting Group. Missing Data in SAS. Im Internet: https://stats.idre.ucla.edu/sas/seminars/multiple-imputation-in-sas/mi_new_1/; Stand: 25.01.2017
25. Bland JM. Statistics Notes. The odds ratio. *BMJ* 2000; 320 (7247): 1468
26. Swart E, Gothe H, Geyer S et al. Gute Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS): Leitlinien und Empfehlungen. *Gesundheitswesen* 2015; 77 (02): 120–126
27. Schlack R, Hölling H, Kurth B-M et al. Die Prävalenz der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen in Deutschland. *Bundesgesundheitsbl.* 2007; 50 (5-6): 827–835
28. Hering R, Schulz, M, Wuppermann A, Bätzing-Feigenbaum, J. Die Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen in der ambulanten Versorgung in Deutschland. Teil 1 – Entwicklung der Diagnose- und Medikationsprävalenzen von ADHS zwischen 2008 und 2011 im regionalen Vergleich. Zentralinstitut für kassenärztliche Versorgung in der Bundesrepublik Deutschland; 2014. Im Internet: https://www.versorgungsatlas.de/fileadmin/ziva_docs/.../VA-61-ADHS-Teil2-final.pdf
29. Chudal R, Joelsson P, Gyllenberg D et al. Parental Age and the Risk of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Nationwide, Population-Based Cohort Study. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 2015; 54 (6): 487-494.e1
30. Kahl K, Puls JH, Schmid G, Behn B, Heyken M, Kordon A. *Praxishandbuch ADHS. Diagnostik und Therapie für alle Altersstufen*; 29 Tabellen. 2. Aufl. Stuttgart, New York, NY: Thieme; 2012
31. Banaschewski T, Becker K, Scherag S et al. Molecular genetics of attention-deficit/hyperactivity disorder: an overview. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2010; 19 (3): 237–257
32. Tung I, Brammer WA, Li JJ et al. Parenting Behavior Mediates the Intergenerational Association of Parent and Child Offspring ADHD Symptoms. *J Clin Child Adolesc Psychol* 2015; 44 (5): 787–799

33. Abbas S, Ihle P, Köster I et al. Estimation of Disease Incidence in Claims Data Dependent on the Length of Follow-Up: A Methodological Approach. *Health Serv Res* 2012; 47 (2): 746–755
34. Schöffski O, Graf von der Schulenburg, J.-M. *Gesundheitsökonomische Evaluationen*. Berlin Heidelberg: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2012

Modul 6

Evaluation der hausarztzentrierten Versorgung in Deutschland anhand von GKV-Routinedaten der AOK Rheinland/Hamburg

Klora, Mike

Zeidler, Jan

May, Melanie

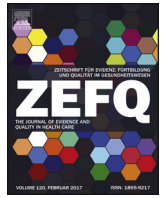
Raabe, Nils

Graf von der Schulenburg, J.-Matthias

Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen (ZEFQ) 2017; 120:
21-30.

Contents lists available at [ScienceDirect](http://www.elsevier.com/locate/zefq)

Z. Evid. Fortbild. Qual. Gesundh. wesen (ZEFQ)

journal homepage: <http://www.elsevier.com/locate/zefq>

Versorgungsforschung / Health Services Research

Evaluation der hausarztzentrierten Versorgung in Deutschland anhand von GKV-Routinedaten der AOK Rheinland/Hamburg



Evaluation of family doctor-centred health care in Germany based on AOK Rheinland/Hamburg claims data

Mike Klora^{a,*}, Jan Zeidler^a, Melanie May^b, Nils Raabe^b, J.-Matthias Graf von der Schulenburg^a

^a Center for Health Economics Research Hannover (CHERH), Leibniz Universität Hannover, Deutschland

^b AOK Rheinland/Hamburg, Deutschland

ARTIKEL INFO

Artikel-Historie:

Eingegangen: 12. Juli 2016

Revision eingegangen: 13. Dezember 2016

Akzeptiert: 14. Dezember 2016

Online gestellt: 17. Januar 2017

Schlüsselwörter:

Hausarztzentrierte Versorgung
Evaluation
GKV-Routinedaten
Deutschland

ZUSAMMENFASSUNG

Hintergrund: Gesetzliche Krankenkassen in Deutschland sind verpflichtet, Verträge der hausarztzentrierten Versorgung (HzV) anzubieten. Die Teilnahme für die Versicherten ist freiwillig. Die Teilnehmer willigen ein, ambulante fachärztliche Leistungen nur nach Überweisung durch den Hausarzt („Lotse“) in Anspruch zu nehmen. Neben der beabsichtigten Stärkung der Rolle des Hausarztes sind weitere Ziele dieser Verträge, medizinisch nicht notwendige Facharztbesuche und Doppeluntersuchungen zu vermeiden. Zudem soll die Qualität der Versorgung gestärkt werden und eine Kostenreduktion angestrebt. In der gesundheitspolitischen Debatte wird kontrovers diskutiert, ob diese Ziele mit den aktuellen HzV-Versorgungsverträgen erreicht werden können. Zielsetzung dieser Studie war es daher, eine gesundheitsökonomische Evaluation der HzV im Vergleich zur Standardversorgung durchzuführen.

Methoden: Erwachsene, durchgängig versicherte HzV-Teilnehmer mit einem Einschreibungsbeginn im Jahr 2011 wurden anhand von Routinedaten der AOK Rheinland/Hamburg identifiziert. Die Analysen erfolgten auf Basis eines 1:3 Kontrollgruppendesigns. Eine logistische Regression mit relevanten Charakteristika (Soziodemografika, Leistungsanspruchnahmen sowie Kosten und Morbidität gemessen durch den Charlson-Komorbiditätsindex) von Teilnehmern und Nicht-Teilnehmern wurde durchgeführt, um die Teilnahmewahrscheinlichkeit am HzV-Vertrag zu schätzen. Mit dem anschließenden Propensity-Score-Matching konnten Unterschiede in den Charakteristika zwischen Kontroll- und Interventionsgruppe zum Basisjahr 2010 ausgeglichen werden, um im Folgenden den Einfluss des HzV-Vertrags evaluieren zu können. Auswertungsgegenstand waren Kostenunterschiede sowie die Leistungsanspruchnahmen der HzV-Teilnehmer im Vergleich zur Kontrollgruppe.

Ergebnisse: Die Interventionsgruppe umfasste 25.201 HzV-Teilnehmer mit einem Durchschnittsalter von 49,5 Jahren [SD: 17,9]. 54,4% der Teilnehmer waren weiblichen Geschlechts. Die HzV-Teilnehmer wiesen im ersten und zweiten Jahr der Einschreibung signifikant höhere Kosten im Vergleich zur Kontrollgruppe auf. Die Arzneimittelkosten summierten sich im ersten Jahr auf durchschnittlich 499 € [SD: 2.021] im Vergleich zu 477 € [SD: 2.050] in der Kontrollgruppe und im zweiten Jahr auf 544 € [SD: 2.758] im Vergleich zu 522 € [SD: 2.341]. Die Analyse zeigte bei den HzV-Teilnehmern zudem eine höhere Anzahl von Facharztkontakten mit Überweisung vom Hausarzt. Darüber hinaus sank die Verweildauer im Krankenhaus für die eingeschriebenen Versicherten.

Diskussion: Die höheren Kosten und das Inanspruchnahmeverhalten von Leistungen lassen auf eine höhere Morbidität der HzV-Teilnehmer schließen, die sich in dieser Studie im Charlson-Komorbiditätsindex zeigte und auch im Vergleich zur Durchschnittsbevölkerung gültig ist. Bei einem in beiden Gruppen insgesamt steigenden Kostenniveau war bei den HzV-Teilnehmern ein geringerer relativer Kostenanstieg im Jahr 2 gegenüber der Vergleichsgruppe festzustellen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Effekte der HzV vor allem in der langen Sicht zu erwarten sind. Weiterhin ist im Hinblick auf die Zielsetzung der Hausarztverträge darauf hinzuweisen, dass eine Versorgungs- und Qualitätsverbesserung nicht zwingend gleichzeitig mit Kosteneinsparungen zu erreichen ist. Da innerhalb der Daten nicht zwischen Patientenverhalten und Arztverhalten unterschieden werden konnte, sind die Ergebnisse im Hinblick auf die Kausalität mit entsprechender Vorsicht zu interpretieren.

* Korrespondenzadresse: Mike Klora, Leibniz Universität Hannover, Center for Health Economics Research Hannover (CHERH), Otto-Brenner-Straße 1, D-30159 Hannover, Deutschland.

E-mail: mk@cherh.de (M. Klora).

ARTICLE INFO

Article History:

Received: 12 July 2016

Received in revised form:

13 December 2016

Accepted: 14 December 2016

Available online: 17 January 2017

Keywords:

family doctor-centred health care
evaluation
claims data
Germany

ABSTRACT

Background: Health insurance funds in Germany are obliged to offer family doctor-centred health care models (Hausarztzentrierte Versorgung, "HzV"). The participation is voluntary for the insured persons. Participants agree to utilise outpatient specialist care only if their family doctor or general practitioner ("gatekeeper") refers them to a specialist. The aim of this programme is to both strengthen the role of general practitioners and to avoid unnecessary specialist visits and double examinations. Moreover, the quality of care should increase and costs decrease. There is a controversial debate among health politicians whether these objectives can be achieved with current HzV contracts. Therefore, the aim of this project was to conduct an economic evaluation of family doctor-centred health care compared with the standard of care.

Methods: The analysis covered continuously insured adult HzV participants, who have been enrolled in the contract offered by a large German sickness fund (AOK Rheinland/Hamburg) since 2011. In addition, the analysis contained data of a control group which was three times larger than the intervention group. Logistic regression analysis with relevant characteristics (social demographics, health care utilisation, cost, and Charlson Comorbidity Index) of participants and non-participants was conducted to assess the likelihood of participation in the HzV contract. With the subsequent propensity score matching, differences in the characteristics between the control and the intervention group were compensated for the base year 2010 in order to be able to evaluate the influence of the HzV contract in subsequent years. Study objectives were to analyse differences in costs as well as utilisation of services between HzV participants and the control group.

Results: The intervention group consisted of 25,201 HzV participants with an average age of 49.5 years [SD: 17.9]. 54.4% of them were female. The HzV participants showed significantly higher costs compared to the control group in the first and in the second year after enrolment. Drug costs in the first year added up to an average of 499 EUR [SD: 2,021] compared to 477 EUR [SD: 2,050] in the control group. In the second year, the drug costs were 544 EUR [SD: 2,758] in the intervention group and 522 EUR [SD: 2,341] in the control group. In addition, the analysis showed a higher number of specialist referrals issued by general practitioners in the intervention group. However, the length of stay in hospitals was shown to be decreasing for HzV participants.

Discussion: The higher costs and use of services indicate a higher morbidity (Charlson Comorbidity Index and in comparison to the German population) of HzV participants. The cost level increases in both groups, but within the group of HzV participants, the relative cost increase in the second year was lower than in the control group. The results of this study demonstrate that family doctor-centred health care is assumed to be more efficient in the long term. With regard to the objective of these contracts, quality improvement may not be achievable at the same time as cost savings. As our data set cannot distinguish between changes of patient behaviour and physician behaviour, the results of our study need to be interpreted with caution.

Einleitung

Mit dem im Jahr 2004 in Kraft getretenen Gesundheitsmodernisierungsgesetz wurden gesetzliche Krankenkassen in Deutschland erstmals verpflichtet, Verträge der hausarztzentrierten Versorgung (HzV) flächendeckend anzubieten. Mit Einführung des GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetzes zum 1. April 2007 wurde der § 73 b SGB V derart präzisiert, dass die Krankenkassen bis zum 30. Juni 2009 ihren Versicherten einen Vertrag zur Sicherstellung einer HzV anbieten müssen [1–3]. Es sind hierbei zwei Vertragsarten zu unterscheiden: Vollversicherungsverträge werden mit den Hausärzterverbänden abgeschlossen und weisen oft eine höhere Komplexität auf. Demgegenüber zielen Add-On-Verträge mit den Kassenärztlichen Vereinigungen (KVen) auf einzelne Versorgungsaspekte und erweitern die kollektivvertragliche Regelversorgung im Rahmen der EBM-Vergütung. Die zusätzlich zur Regelversorgung ergänzten Punkte umfassen z.B. Betreuungspauschalen für chronisch Kranke oder Hausbesuche, die anhand einer EBM-Sonderziffer abgerechnet werden können [4].

Die Umsetzung des Angebotes dieser Versorgung ist bis heute nicht flächendeckend erfolgt. Jedoch stieg das durch die Hausärztliche Vertragsgemeinschaft (HÄVG) umgesetzte Honorarvolumen diesbzgl. in Deutschland zwischen 2012 und 2013 von 520 Mio. € auf 780 Mio. € [4–6]. Die Teilnahme an der HzV ist für die Versicherten freiwillig. Sie können sich bei ihrer Krankenkasse für die Dauer von mindestens einem Jahr in einen Hausarztvertrag einschreiben. Teilnehmer an Verträgen der HzV willigen auf Grundlage des § 73 b SGB V ein, ambulante fachärztliche Leistungen nur nach Überweisung durch den Hausarzt in Anspruch zu nehmen. Neben der beabsichtigten Stärkung der Rolle des Hausarztes sind weitere Ziele der HzV medizinisch nicht notwendige

Facharztbesuche und Doppeluntersuchungen zu vermeiden. Da die Patienten ohne Umwege an die richtigen Fachärzte weitergeleitet werden, sollen Schnittstellenprobleme minimiert und eine effiziente Leistungserbringung gewährleistet werden. Durch die intensivierete Betreuung, insbesondere von Patienten mit hohem Versorgungsbedarf, soll der Hausarzt in seiner Koordinierungs-, Betreuungs-, Dokumentations- und Integrationsfunktion gestärkt werden, was im Idealfall zu einem verbesserten Behandlungsverlauf führen kann. Ergänzend finden Qualitätsförderungsmaßnahmen, wie etwa strukturierte Qualitätszirkel zur Arzneimitteltherapie sowie Fortbildungsveranstaltungen zu evidenzbasierten Leitlinien statt [1,7].

Umfangreiche Evaluationsergebnisse aus europäischen Ländern und den USA, in denen bereits seit längerem HzV oder andere vergleichbare Programme existieren, lassen Erfolge vermuten. Diese Erfolge können aus dem besseren Zugang zur Primärversorgung oder Einsparungen der Gesamtausgaben im Gesundheitssystem pro Kopf von 5–65% bestehen. Es existieren jedoch ebenso Studien, die keine eindeutigen oder sogar nachteiligen Effekte von HzV nachwiesen [5,8]. In einem Review wiesen 13 von 24 Studien ein Gesamteffekt zugunsten von Gatekeeping aus, zwei zuungunsten und neun berichten keine Unterschiede, wobei der überwiegende Teil der Studien im Bereich der Kosten Einsparungen nachwies [8]. Die bisher umfassendsten systematischen Übersichten zeigten darüber hinaus, dass die benannte internationale Evidenz zu den Effekten von HzV aufgrund methodischer Limitationen nur begrenzt belastbar ist [8,9]. Weiterhin ist ihre Relevanz aus deutscher Perspektive sehr eingeschränkt, da sich die Gesundheitssysteme stark unterscheiden und somit eine Übertragbarkeit internationaler Ergebnisse nur bedingt möglich ist. Es ist möglich, aber nicht gesichert, dass Gesundheitsoutcomes und

Lebensqualität von Patienten in Hausarztverträgen vergleichbar mit jenen sind, bei denen freier Zugang zu spezialisierter Versorgung besteht. HzV-Verträge können die Inanspruchnahme von Fachärzten sowie die Gesundheitsausgaben senken, wobei nicht beantwortet wird, ob dies auf Kosten einer angemessenen bzw. bedarfsgerechten Versorgung geschieht. Wie die Prozessqualität und die Zufriedenheit von Patienten oder Leistungserbringern beeinflusst werden, wird in den Studien widersprüchlich beantwortet. Mangels belastbarer internationaler Evidenz bedürfen Auswirkungen der HzV in Deutschland einer sorgfältigen Begleitforschung [8]. Ein weiteres Review untersuchte, inwieweit unterschiedliche Ausgestaltungen des Gatekeeping-Systems in einzelnen OECD-Ländern sich auf die Effekte im jeweiligen Gesundheitssystem auswirken. Es wurden ebenso Kosten, Qualität sowie der Zugang zum Gesundheitssystem unterschieden. Die Autoren kamen zu dem Ergebnis, dass auch wenn die Evaluation der Effekte von Gatekeeping noch unzureichend ist, eine Ausweitung dieser Programme in den OECD-Ländern erfolgt [10]. Zudem existieren bisher wenige wissenschaftliche Untersuchungen, die empirische Ergebnisse für Deutschland bereitstellen [11–15]. Für den deutschen Versorgungskontext konnten Studien zu Kosten und Leistungsanspruchnahmeverhalten auf Basis von GKV-Routinedaten der AOK Baden-Württemberg [11,12,15], Analysen anhand von Ersatzkassen (vdek)-Daten [14], sowie der KV Bayern identifiziert werden [13]. Darüber hinaus existieren ebenfalls Befragungsdaten des Kollektivs der AOK Baden-Württemberg. Dies umfasst Arbeitspakete zum VERAH-Einsatz (Versorgungsassistentinnen in der Hausarztpraxis) [16], Befragungen zur Versorgung von chronischen Patienten und den Motivationsfaktoren sowie der Zufriedenheit von Patienten und Hausärzten an der HzV [17]. Darüber hinaus werden Unterschiede in der leitliniengerechten Behandlung sowie der Versorgungsqualität bei wichtigen klinischen Themen wie z.B. der Versorgung geriatrischer Patienten und damit einhergehenden Vermeidung von Komplikationen und Krankenhauseinweisungen wiederum im Rahmen von GKV-Routinedatenanalysen evaluiert [18] (Für die vollständigen Evaluationsberichte der drei Auswertungswellen mit den entsprechenden Arbeitspaketen siehe: [15,19,20]).

Diese Studien weisen teils nicht eindeutige oder nur marginale Effekte hinsichtlich der Wirkung der HzV-Verträge sowie Inanspruchnahmeverhalten und Kostenstruktur auf, so dass im deutschen Kontext eine breitere Studienlage erforderlich ist.

In der vorliegenden Studie wurde daher die Forschungsfrage adressiert, ob Versorgungsunterschiede der HzV-Patienten hinsichtlich ihrer Inanspruchnahme von Leistungen und der Kostenstruktur im Vergleich zu Versicherten der Standardversorgung bestehen. Die genannten Studien [11,12,14,15] wurden hinsichtlich Methodik und Outcome-Parameter gesichtet und in der vorliegenden Studie einbezogen, um die Evidenz auf einer vergleichbaren Datenbasis zu erweitern. Dies ermöglicht den Entscheidungsträgern Kosten und Nutzen einheitlich zu bewerten und Optimierungspotenziale auf einer breiten Entscheidungsgrundlage zu erkennen und umzusetzen.

Methodik und Studiendesign

Datengrundlage und Einschlusskriterien

Die Untersuchungen basierten auf GKV-Routinedaten der AOK-Rheinland/Hamburg für die Jahre 2010 bis 2013. Die Interventionsgruppe umfasste HzV-Teilnehmer, die im Jahr 2010 ihre Erstein-schreibung in den Add-On-Vertrag der AOK Rheinland/Hamburg mit der KV Nordrhein aufwiesen. Somit wurde das Basisjahr 2010, in dem weder Kontrollgruppe noch Teilnehmer

in den HzV-Vertrag eingeschrieben waren, als Matchinggrundlage genutzt. Als weitere Einschlusskriterien galten die Volljährigkeit der Teilnehmer sowie die durchgängige Versicherungsdauer im Beobachtungszeitraum. Zudem mussten die HzV-Teilnehmer mindestens zwei Jahre in den Vertrag eingeschrieben sein, um einen ausreichenden Nachbeobachtungszeitraum sicherzustellen. Die potentielle Kontrollgruppe bestand aus einer 5:1 Zufallsstichprobe von Versicherten ohne HzV-Teilnahme.

Für die Auswertungen standen Stammdaten wie das Alter, Geschlecht und die Dauer der HzV-Teilnahme sowie darüber hinaus Abrechnungsdaten der Inanspruchnahme und Kosten für den ambulanten, stationären und Verordnungssektor zur Verfügung. Des Weiteren waren Informationen zu Pflegestufen und Einschreibung in Verträge der Integrierten Versorgung (IV) sowie Disease-Management-Programme (DMP) vorhanden. Diese Datenbereiche wurden hinsichtlich Missing Values, Plausibilität sowie Verteilung über die Zeit validiert. So zeigten z.B. die Arzneimittelverordnungen über die Zeit einen validen Zeittrend.

Regression zur Schätzung der Teilnahmewahrscheinlichkeit

Aus den genannten Datenbereichen wurden relevante Variablen für eine logistische Regression auf Basis des gesamten Jahres 2010 extrahiert, um die Teilnahmewahrscheinlichkeit an einem HzV-Vertrag für die HzV-Teilnehmer und die potentielle Kontrollgruppe anhand dieses Kalenderjahres vor Einschreibung zu schätzen. Die relevanten Variablen beinhalteten das Alter, Geschlecht und Versichertenstatus als Kennziffern der Soziodemografie. Der Charlson-Komorbiditätsindex war als Morbiditätsmaß einbezogen und bezeichnet einen Summenscore auf Basis gewichteter Krankheiten [21]. Zudem bildete das Vorhandensein einer Pflegestufe einen Proxy für die Morbidität. Krankenhausaufenthalte sowie Einschreibung in ein DMP- oder IV-Programm sowie die Anzahl von Fach- und Hausarztbesuchen wurden für das Vorjahr 2010 einbezogen. Zusätzlich wurden die Arzneimittelkosten sowie die stationären und ambulanten Kosten betrachtet. Die Anpassung des Modells an die Datengrundlage wurde anhand des Hosmer- und Lemeshowschen Tests sichergestellt. Das Alter, die Facharztbesuche sowie die Arzneimittelkosten flossen quadratisch in die Regression ein, um eine angemessene Modellspezifikation zu ermöglichen und den nicht linearen Zusammenhang abzubilden.

Matching

Das Propensity-Score-Matching umfasste ein 3:1 Matching ohne Zurücklegen aus der potentiellen 5:1 Kontrollgruppe und war an den Algorithmus von Parsons et al. angelehnt [22]. Ziel dieses Propensity-Score-Matchings war es die Ausgangsvoraussetzungen für die Interventionsgruppe sowie die Kontrollgruppe gleichzusetzen, um so den Effekt des HzV-Programms messen zu können. Zudem wurde der Kontrollgruppe für die folgenden Untersuchungen ein fiktives Einschreibedatum anhand der Verteilung der Einschreibedaten der HzV-Teilnehmer zugeschlüsselt. Somit waren für die folgenden Auswertungen die Zeiträume gemäß dieses Einschreibungsdatums als Indexdatum relevant (Jahr vor der Einschreibung (Vorjahr), 1. Jahr nach Einschreibung und 2. Jahr nach Einschreibung). Sofern die Daten nur ausschließlich quartalsweise vorlagen, wie z.B. bei den ambulanten Arztkontakten, konnte keine tagesgenaue Betrachtung erfolgen. Dies führt dazu, dass das Quartal in dem die Einschreibung erfolgte, bereits dem 1. Jahr nach Einschreibung zugeschlüsselt wurde. Darüber hinaus wurde für die Berechnungen der Difference-in-Difference-Schätzer verwendet, um einen zeitlichen Bias zu minimieren [23].

Variablendefinition

Kostenvariablen und die Leistungsanspruchnahme wurden für die benannten Zeiträume ausgewertet. Dabei wurden Krankenhausaufenthalte sowie Verweildauern und Notfallaufnahmen anhand des Aufnahmedatums dem Untersuchungszeitraum zugeschlüsselt. Hausarztbesuche auf Fallbasis beinhalteten die Facharztgruppen der Ziffern 01 Allgemeinmediziner (Hausarzt), 02 Arzt/Praktischer Arzt (Hausarzt), 03 Internist (Hausarzt), während die Facharztbesuche alle anderen Arztkontakte darstellten. Die Subauswertung der Facharztbesuche ohne Überweisung erfolgte im Rahmen einer Korrektur um die Facharztgruppen Gynäkologen, Augenärzte sowie Psychotherapeuten, da für diese keine Überweisung notwendig war. Die durchschnittliche Anzahl der Wirkstoffe pro Versicherten war der Anzahl unterschiedlicher ATC-Codes zu entnehmen. Zudem wurden die Impfraten bei den über 65-jährigen Versicherten anhand des ICD-Codes Z25.1 oder der Gebührenordnungsziffer 89111 identifiziert. Psychische und Verhaltensstörungen (F-Diagnosen) wurden anhand der ICD-Codes F00-F99 abgebildet. Die Rationale war, dass Krankenhausaufenthalte aufgrund von F-Diagnosen ein Indikator dafür sein könnten, ob der Versicherte hinsichtlich seiner psychischen Erkrankung so gut seitens des ambulanten Sektors eingestellt ist, dass ein stationärer Aufenthalt öfter vermieden wurde als bei einem Nichtteilnehmer.

Die Kosten wurden aus Perspektive der Krankenkasse analysiert, so dass Arzneimittelkosten und stationäre Kosten um Zuzahlung bzw. Apothekenrabatt bereinigt wurden. Die ambulanten Kosten berechneten sich als Punktsumme pro Fall bewertet mit dem zum Abrechnungszeitpunkt gültigen Orientierungspunktwert zuzüglich eventueller zusätzlicher Kosten wie z.B. Porto oder Dialysekosten [24].

Datenschutz

Alle Maßnahmen zur Wahrung des Datenschutzes, wie in der Guten Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS) gefordert, wurden

eingehalten [25]. Dies umfasste allen voran die Pseudonymisierung der Betriebsstätten-, Arzt- und Versicherteninformationen. Alle notwendigen Datentransfers wurden über sichere Verbindungen mit entsprechender Verschlüsselungsstärke durchgeführt.

Software und Teststatistiken

Die Datenverwaltung und -auswertung wurde mit dem SAS Enterprise Guide 6.1 sowie SAS 9.3 durchgeführt. Die Überprüfung auf signifikante Unterschiede erfolgte bezogen auf mindestens ordinale Ausprägungen zwischen den beiden Gruppen anhand des Wilcoxon-Mann-Whitney-Tests und zeitliche Unterschiede zwischen den Jahren innerhalb einer Gruppe anhand des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test. Bei Anteilswerten kam für den ersten Fall der Fisher-Test und für den zweiten Fall der McNemars Test zum Einsatz.

Ergebnisse

Die vorliegende Datengrundlage umfasste 37.802 HzV-Teilnehmer (**Abbildung 1**). Durch das Kriterium der durchgängigen Versicherungsdauer sowie der Eingrenzung auf eine Einschreibungsdauer von mindestens zwei Jahren reduzierte sich diese Anzahl auf 25.204 Teilnehmer (66,7% des Ausgangskollektivs). Die potentielle Kontrollgruppe ging mit 78,8% der Ausgangspopulation von 189.009 Personen in die logistische Regression ein. Es traten für diese Zielpopulationen keine Missing Values auf, so dass keine Imputationsverfahren zum Einsatz kommen mussten.

Bis auf die ambulanten Kosten zeigten alle relevanten Einflussgrößen einen signifikanten Einfluss auf die Teilnahmewahrscheinlichkeit an einem HzV-Vertrag (**Tabelle 1**). Die Punktschätzer wiesen teils nur sehr gering von 1 abweichende Koeffizienten auf. Insbesondere die Teilnahme an DMP/IV-Programmen sowie die Morbidität oder der Versichertenstatus waren jedoch wesentliche Einflussgrößen auf die Teilnahme an HzV-Programmen. Um eine ausreichende Anpassung des Modells an die Daten zu gewährleisten, mussten das Alter, die Facharztbesuche sowie die

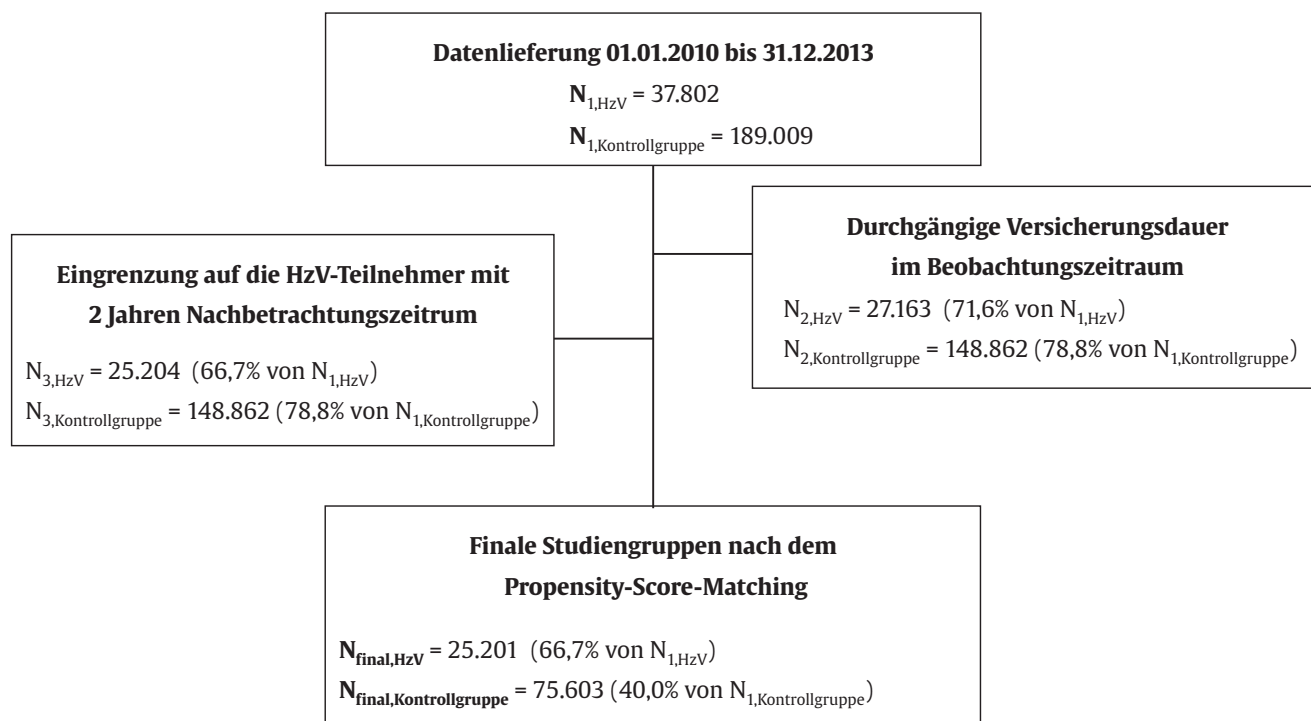


Abbildung 1. Flow Chart
N: Anzahl der Patienten.

Tabelle 1
Logistische Regression zur Ermittlung der Teilnahmewahrscheinlichkeit.

Effekt	Punktschätzer	95% Wald Konfidenzgrenzen		Pr > ChiSq
Alter zum Quadrat	1,000	1,000	1,000	<,0001
Geschlecht (Referenz=weiblich)	0,968	0,941	0,996	0,0276
Krankenhausaufenthalt (Referenz=Krankenhausaufenthalt(0))	1,088	1,044	1,133	<,0001
Stationäre Kosten	1,000	1,000	1,000	0,0121
Anzahl Facharztbesuche zum Quadrat	1,000	1,000	1,001	0,0328
Anzahl Hausarztbesuche	1,037	1,029	1,045	<,0001
Teilnahme DMP-Programm (Referenz=DMP(0))	1,474	1,374	1,580	<,0001
Pflegeaufenthalt (Referenz=Pflegeaufenthalt(0))	1,093	1,005	1,189	0,0374
Versichertenstatus Familienangehörige (Referenz=Sozialleistungsempfänger)	0,856	0,815	0,899	<,0001
Versichertenstatus Freiwillig Versicherte (Referenz=Sozialleistungsempfänger)	0,626	0,581	0,675	<,0001
Versichertenstatus Mitglieder (Referenz=Sozialleistungsempfänger)	0,784	0,751	0,818	<,0001
Versichertenstatus Rentenantragsteller (Referenz=Sozialleistungsempfänger)	0,476	0,303	0,749	0,0013
Versichertenstatus Rentenbezieher (Referenz=Sozialleistungsempfänger)	0,656	0,619	0,695	<,0001
Versichertenstatus Sonstige (Referenz=Sozialleistungsempfänger)	0,678	0,392	1,171	0,1631
Charlson-Komorbiditätsindex	1,012	1,001	1,024	0,0393
Ambulante Kosten	1,000	1,000	1,000	0,8001
Arzneikosten zum Quadrat	1,000	1,000	1,000	0,0018

Angaben zur Modellgüte: Hosmer-und-Lemeshowsche Anpassungstest: 0,1809; Pseudo R² nach McKelvey-Zavoina: 0,1774; Gamma 0,13; c=0,564

Arzneimittelkosten quadratisch in die logistische Regression einbezogen werden. So ergab sich ein P-Wert des Hosmer- und Lemeshowschen Tests von 0,1809 und war damit wie vorausgesetzt nicht signifikant. Das Quadrieren der weiteren Kosten (ambulante und stationär) führte hingegen zu einer Abnahme der Güte der Modellanpassung.

Nach Durchführung des Propensity-Score-Matchings waren alle Unterschiede in den Variablen zwischen HzV-Teilnehmern und Nichtteilnehmern nicht mehr signifikant und der Signifikanzwert bezogen auf den Propensity-Score bei 0,9924. Auch die standardisierten Differenzen wiesen keine Imbalance in den Variablen nach dem Matching auf, so dass bezogen auf die herangezogenen Variablen eine gleiche Ausgangsvoraussetzung angenommen werden konnte. Für drei Interventionsteilnehmer konnte keine Kontrollgruppe gebildet werden und es erfolgte ein Ausschluss dieser HzV-Teilnehmer. Somit verblieben 25.201 HzV-Teilnehmer im Verhältnis zu einer 1:3 Kontrollgruppe mit 75.603 Nicht-Teilnehmer für die Analysen ([Abbildung 1](#)).

Deskriptive Ergebnisse

Nach dem Matching bestanden hinsichtlich Alter, Geschlecht und Versichertenstatus keine signifikanten Unterschiede zwischen HzV-Teilnehmern und Nicht-Teilnehmern mehr. Mit 54,8% war der Anteil weiblicher Teilnehmer höher als der männlicher Teilnehmer (Kontrollgruppe 54,4%) und das Durchschnittsalter betrug 49,4 [18,2] Jahre (Kontrollgruppe 49,5 [17,9]). Gemäß dieser Altersstruktur waren ca. 39% in beiden Gruppen Mitglieder sowie 23% Rentner. Der Anteil der Personen mit einer Pflegestufe umfasste 2,9% in der Interventionsgruppe und in der Kontrollgruppe und war damit gemäß standardisierten Differenzen ebenso nicht mehr signifikant unterschiedlich wie der Charlson-Komorbiditätsindex mit 0,82 [1,43] im Durchschnitt zu 0,84 [1,47] ([Tabelle 2](#)).

Tabelle 2
Charakteristika der HzV-Teilnehmer und Nicht-Teilnehmer zum Basisjahr 2010.

Variable	HzV=0 N=75.603	HzV=1 N=25.201
Alter [SD]	49,46 [17,9]	49,35 [18,2]
Anteil weiblicher Versicherter	54,40%	54,80%
Anteil im jeweiligen Versichertenstatus		
Familienangehörige	19,09%	19,42%
Freiwillig Versicherte	4,22%	4,17%
Mitglieder	39,34%	38,88%
Rentantragsteller und -bezieher	23,11%	23,36%
Sozialleistungsempfänger	14,18%	14,12%
Sonstige	0,06%	0,06%
Anteil der Versicherten mit einer Pflegestufe	2,89%	2,87%
Charlson-Komorbiditätsindex [SD]	0,84 [1,47]	0,82 [1,43]

* Es verbleiben nach dem Matching keine signifikanten Unterschiede zwischen HzV-Teilnehmern und Nicht-Teilnehmern; SD: Standard Deviation bzw. Standardabweichung

Nach der Einschreibung waren die durchschnittlichen Kosten der HzV-Teilnehmer in allen untersuchten Bereichen signifikant höher als in der Kontrollgruppe ([Tabelle 3](#)). In beiden Gruppen zeigte sich eine Tendenz zu steigenden Gesundheitsausgaben pro Versicherten. Während der DiD-Schätzer im Vergleich Vorjahr zum ersten Einschreibungsjahr höhere Kosten für die HzV-Teilnehmer aufwies, konnten im Vergleich des zweiten Jahr zum ersten Jahr niedrigere Kosten in den Bereichen ambulante Kosten (-58 €) sowie stationäre Kosten (-97 €) identifiziert werden.

Auch für alle untersuchten Variablen des stationären Sektors zeigte sich eine signifikant höhere prozentuale Inanspruchnahme seitens der HzV-Teilnehmer ([Tabelle 4](#)). Jedoch konnte für die Krankenhausverweildauern bei den HzV-Teilnehmern eine abnehmende Anzahl durchschnittlicher Tage nachgewiesen werden, so

Tabelle 3
Kosten der HzV-Teilnehmer und Nicht-Teilnehmer.

Variable	Jahr	Nicht-Teilnehmer N=75.603			HzV-Teilnehmer N=25.201			DiD
		Prozentuale Veränderung	Mittelwert	SD	Prozentuale Veränderung	Mittelwert	SD	
Arzneimittelkosten	Vorjahr [*]	-	437	1746	-	410	1582	-
	1. Jahr [*]	9,1%	477	2050	21,8%	499	2021	50 [*]
	2. Jahr [*]	9,5%	522	2341	9,0%	544	2758	0 [*]
Ambulante Kosten	Vorjahr [*]	-	555	2085	-	570	1862	-
	1. Jahr [*]	-15,1%	471	1963	3,6%	590	1830	104 [*]
	2. Jahr [*]	15,3%	544	2145	2,4%	605	1950	-58 [*]
Stationäre Kosten	Vorjahr [*]	-	859	3809	-	1032	3994	-
	1. Jahr [*]	1,5%	872	3705	3,1%	1064	3925	19 [*]
	2. Jahr [*]	9,7%	956	4119	-1,2%	1052	4262	-97 [*]

* Signifikante Unterschiede zwischen Nicht-Teilnehmer und Teilnehmer auf dem 0,05-Niveau; N: Anzahl; SD: Standardabweichung; DiD: Difference-in-Difference

dass die im Vorjahr signifikanten Unterschiede in den beiden Folgejahren für die Versicherten mit mindestens einer Inanspruchnahme nivelliert wurden und der DiD-Schätzer im zweiten Jahr im Vergleich zum ersten zugunsten der HzV-Teilnehmer ausfällt (-0,38). Im Bereich der F-Diagnosen (Psychische und Verhaltensstörungen) ergaben sich in keinem der Jahre signifikante Unterschiede in der durchschnittlichen Anzahl an Diagnosen, jedoch in den Anteilswerten und den Durchschnitten bezogen auf alle Versicherte. Bezogen auf die Notfallaufnahmen war der Anteil derer mit einer Inanspruchnahme in der HzV-Gruppe für jedes Jahr höher als in der Vergleichsgruppe, während die Unterschiede in der durchschnittlichen Anzahl nicht signifikant waren. Jedoch fiel der DiD-Schätzer im Vergleich 1. Jahr zum Vorjahr signifikant zugunsten der HzV-Teilnehmer aus, was im Wesentlichen durch den abnehmenden Anteil der HzV-Teilnehmer mit einer Notfallaufnahme erklärt werden konnte.

HzV-Teilnehmer wiesen nach Einschreibung eine signifikant höhere durchschnittliche Anzahl von Facharztbesuchen mit und ohne Überweisung auf (Tabelle 5). Für die HzV-Teilnehmer zeigte sich eine signifikante Abnahme der Hausarztbesuche. Die Anzahl der verordneten ATC lag für jeden Zeitraum signifikant über der der Nicht-Teilnehmer. Zudem waren auch die Impfraten der HzV-Teilnehmer signifikant höher (1. Jahr: HzV-Teilnehmer: 24,8% gegenüber Nichtteilnehmern: 23,1%) sowie die durchschnittliche Anzahl von Hausbesuchen (1. Jahr: HzV-Teilnehmer: 2,89 [1,06] gegenüber Nichtteilnehmern: 2,28 [1,04]). Darüber hinaus war in beiden Gruppen eine steigende Morbidität über die Jahre nachweisbar. Der durchschnittliche Charlson-Komorbiditätsindex betrug im Vorjahr bei den HzV-Teilnehmern 0,95 [1,56] und stieg auf 1,10 [1,75] im zweiten Jahr nach Einschreibung, während bei den Nicht-Teilnehmern ein Anstieg von 0,89 [1,55] auf 1,01 [1,73] zu verzeichnen war.

Diskussion

Zusammenfassend zeigten die Analysen eine höhere Betreuungsintensität der HzV-Teilnehmer gemessen an den Hausarztkontakten sowie Facharztkontakten auf. Auch die durchschnittlichen Kosten der HzV-Teilnehmer waren im direkten Vergleich höher als bei den Nicht-Teilnehmern, jedoch konnte gemessen am Difference-in-Difference-Ansatz eine geringere Kostensteigerung bei den HzV-Teilnehmern im ambulanten und stationären Bereich nachgewiesen werden. Weiterhin deuten die höhere Impfrate sowie sinkende Krankenhausverweildauern auf Vorteile bezogen auf das Vertragssystem der HzV hinsichtlich der Qualität hin. Diese Ergebnisse sind im Folgenden mit der vorhandenen Studienlage abzugleichen.

In der ersten Auswertungsphase der AOK Baden-Württemberg mit einer durchschnittlichen HzV-Einschreibung von sechs Quartalen waren die HzV-Teilnehmer mit 56,2 Jahren und damit ca. 7 Jahre älter als in der hier vorliegenden Studie. Mögliche Gründe konnten in strukturellen Unterschieden hinsichtlich des Versichertenkollektivs, der Einschreibungsdauer sowie methodischer Unterschiede identifiziert werden. So war im Gegensatz zur vorliegenden Studie ein Ansatz über eine Adjustierung der Kovariate mittels der Anwendung multivariater Mehrebenenregressionsmodelle gewählt worden. Der Anteil der weiblichen Patienten war indes mit 54,8% zu 56,9% vergleichbar [11]. Diese Unterschiede in den Charakteristika haben auch Einfluss auf die folgenden Outcomeparameter. So ist z.B. das Kostenniveau auch vom Alter abhängig. Insgesamt zeigte sich, dass die HzV-Teilnehmer älter waren und eine höhere Morbidität als die deutsche Bevölkerung aufwiesen.

Die Facharztbesuche mit Überweisung lagen in beiden Studien höher als in der Kontrollgruppe. Jedoch waren in dieser Studie auch die Facharztkontakte ohne Überweisung höher als in der Kontrollgruppe, obwohl für die Facharztgruppen ohne Notwendigkeit einer Überweisung kontrolliert worden war. Vermutet werden kann, dass dies mit der Schwierigkeit einer Sanktionierung des HzV-Teilnehmers zusammenhängt. Dies kann ein Erklärungsgrund dafür sein, dass noch ein Anteil von Facharztbesuchen ohne Überweisung verblieb. Hinzuweisen ist auch darauf, dass die Praxisgebühr zum 1. Januar 2013 abgeschafft wurde [26]. Dies könnte ein weiterer Grund dafür sein, dass die unkoordinierten Facharztbesuche im 2. Jahr für beide Gruppen anstiegen, da dies in den Zeitraum der Abschaffung fiel und für beide Gruppen der Anreiz an einer Überweisung abnahm. Hieraus kann für die Entscheidungsträger abgeleitet werden, dass in der finanziellen Anreizsetzung z.B. durch Beitragssenkung ein wesentliches Steuerungselement besteht, ob der Erstkontakt zuerst über den entsprechenden Hausarzt oder Facharztkontakte ohne Überweisung wahrgenommen wird.

Während die erste Auswertungswelle der AOK Baden-Württemberg keine belastbaren Ergebnisse für die Indikatoren des stationären Sektors aufzeigte, wies die vorliegende Studie signifikante Unterschiede auf. So war die Inanspruchnahme stationärer Leistungen gemessen am Anteil höher, jedoch sank z.B. die Verweildauer über die Zeit ab. In der zweiten Auswertungswelle wies die Studie der AOK Baden-Württemberg signifikant höhere stationäre Kosten für das Jahr 2012 nach [12], die sich auch in der vorliegenden Studie bestätigten. In der dritten Auswertungswellen zeigten sich Einsparungen im stationären Sektor. In dieser Auswertungsphase waren die HzV-Teilnehmer bereits 18 Quartale in das Programm eingeschrieben [15]. Somit gab es Hinweise auf Einsparungen im stationären Sektor, die es weiter zu bestätigen

Tabelle 4
stationäre Leistungsanspruchnahme zwischen HzV-Teilnehmern und Nicht- Teilnehmern.

Variable	Jahr	Nicht-Teilnehmer N=75.603					HzV-Teilnehmer N=25.201					DiD Bezogen auf die Mittelwerte aller Versicherten
		Anteil mit Inanspruchnahme	Mittelwerte für Versicherte mit mind. einer Inanspruchnahme	SD	Mittelwerte bezogen auf alle Versicherte	SD	Anteil mit Inan- spruchnahme	Mittelwerte für Versicherte mit mind. einer Inanspruchnahme	SD	Mittelwerte bezogen auf alle Versicherte	SD	
Krankenhaus- aufenthalte	Vorjahr	19,25%*	1,69	1,38	0,326*	0,900	22,40%*	1,68	1,25	0,378*	0,919	-
	1.Jahr	19,49%*	1,71*	1,45	0,334*	0,932	24,04%*	1,74*	1,34	0,418*	0,992	0,032*
	2. Jahr	20,39%*	1,74	1,38	0,354*	0,937	22,89%*	1,72	1,33	0,394*	0,963	-0,044*
Krankenhaus- verweildauern	Vorjahr	19,25%*	12,83 [†]	22,54	2,470*	11,109	22,40%*	13,19 [†]	20,02	2,959*	10,96	-
	1.Jahr	19,49%*	13,16	21,23	2,566*	10,726	24,04%*	13,14	20,59	3,159*	11,553	0,104*
	2. Jahr	20,39%*	13,55	22,07	2,762*	11,362	22,89%*	12,99	19,21	2,973*	10,688	-0,382*
F-Diagnosen (stationär)	Vorjahr	1,48%*	1,76	1,88	0,026*	0,312	1,87%*	1,75	1,58	0,033*	0,320	-
	1.Jahr	1,38%*	1,73	1,74	0,024*	0,288	1,89%*	1,75	1,80	0,033*	0,343	0,002
	2. Jahr	1,43%*	1,70	1,76	0,024*	0,292	1,69%*	1,61	1,31	0,027*	0,270	-0,006*
Notfallaufnahmen	Vorjahr	8,58%*	1,34	1,05	0,115*	0,489	11,15%*	1,34	0,88	0,150*	0,515	-
	1.Jahr	9,03%*	1,35*	1,04	0,122*	0,497	10,53%*	1,38*	0,98	0,146*	0,530	-0,011*
	2. Jahr	9,77%*	1,38	1,01	0,135*	0,517	10,98%*	1,38	0,95	0,152*	0,535	-0,007

* Signifikante Unterschiede zwischen Nicht-Teilnehmern und Teilnehmern auf dem 0,05-Niveau; N: Anzahl; SD: Standardabweichung; DiD: Difference-in-Difference

Tabelle 5
Weitere Inanspruchnahmeindikatoren im Vergleich zwischen HzV-Teilnehmern und Nicht-Teilnehmern.

Variable	Jahr	Nicht-Teilnehmer N=75.603			HzV-Teilnehmer N=25.201			DiD
		Prozentuale Veränderung	Mittelwert	SD	Prozentuale Veränderung	Mittelwert	SD	
Hausarztbesuche (abgerechnete Behandlungskontakte)	Vorjahr*	-	6,15	11,79	-	6,52	12,70	-
	1. Jahr*	-33,3%	4,10	10,23	-6,3%	6,11	14,05	1,64*
	2. Jahr*	27,6%	5,23	10,90	2,1%	6,24	12,99	-1,00*
Facharztkontakte mit Überweisung (abgerechnete Behandlungskontakte)	Vorjahr*	-	1,96	5,23	-	1,87	4,10	-
	1. Jahr*	-19,9%	1,57	4,76	12,8%	2,11	7,16	0,63*
	2. Jahr*	-1,9%	1,54	5,06	-21,3%	1,66	4,60	-0,42*
Facharztkontakte ohne Überweisung (abgerechnete Behandlungskontakte)	Vorjahr*	-	2,07	6,57	-	2,20	6,35	-
	1. Jahr*	-8,7%	1,89	5,94	-2,3%	2,15	6,05	0,13*
	2. Jahr*	39,2%	2,63	6,60	40,5%	3,02	8,01	0,13*
Anzahl ATC	Vorjahr*	-	4,21	4,55	-	4,49	4,67	-
	1. Jahr*	2,0%	4,30	4,61	16,3%	5,22	4,73	0,64*
	2. Jahr*	6,2%	4,56	4,77	-2,7%	5,08	4,90	-0,41*

* Signifikante Unterschiede zwischen Nicht-Teilnehmer und Teilnehmer auf dem 0,05-Niveau; N: Anzahl; SD: Standardabweichung; DiD: Difference-in-Difference; ATC: Anatomisch-therapeutisch-chemisches Klassifikationssystem für Arzneimittelwirkstoffe

gilt. Das HzV-Vertragssystem könnte somit zu einer intersektoralen Optimierung zwischen ambulantem und stationärem Sektor beitragen. Die Einsparungen der AOK Baden-Württemberg-Studie im Arzneimittelsektor wurden indes nicht bestätigt (Difference-in-Difference-Messung: 0 €). Dies ist im Zusammenhang mit der steigenden durchschnittlichen Wirkstoffanzahl zu deuten, die vom Vorjahr zum 1. Jahr anstieg. Grund hierfür könnte sein, dass eine Mehrverschreibung aufgrund zuvor ungedeckter Bedarfe notwendig war. Im weiteren Verlauf sank die Anzahl der Wirkstoffe wieder ab. Es wird deutlich, dass der Nutzen der HzV-Verträge bezogen auf den Arzneimittelsektor erst über einen längeren Zeitraum erfasst werden kann. Darüber hinaus sahen sich insbesondere chronische Patienten durch den VERAH-Einsatz im Rahmen der HzV-Verträge als besser betreut und beraten an und die Hausärzte wurden entlastet. Hinsichtlich der Versorgungsqualität verblieben laut Studie der AOK Baden-Württemberg Vorteile bei z.B. Präventionsleistungen wie Impfungen oder der leitliniengerechteren Behandlung von Herzinsuffizienzpatienten, aber auch Herausforderungen wie z.B. die Unterrepräsentativität von Pflegebedürftigen in den HzV-Verträgen [16,18,20].

Die Evaluation des AQUA-Instituts mit Daten der Ersatzkassen zeigten anhand eines Propensity-Score-Matchings, dass die Gesamtkosten im 1. Jahr nach Einschreibung um 38 € höher, im 2. Jahr 11 € niedriger als in der Kontrollgruppe waren. Folglich waren die Kosten-Effekte der HzV-Programme eher marginal. Neben einer höheren Inanspruchnahme von Facharztbesuchen mit Überweisung wie in der vorliegenden Studie konnte diese Studie mehr Früherkennungsuntersuchen aufzeigen. Bei weiteren Qualitätsindikatoren wurde kein positiver Effekt der HzV nachgewiesen [14]. Obwohl eine höhere Anzahl von Früherkennungsuntersuchungen und Impfquoten einen Hinweis auf eine qualitativ höherwertige Versorgung der HzV-Teilnehmer nahe legen, ist eine Betrachtung der Versorgungsqualität rein aus Routinedaten um weitere Datenquellen wie z.B. Befragungsdaten zu ergänzen. Bei der Betrachtung von chronisch Kranken zeigte diese Datenquelle, dass die Versorgungsqualität in beiden Gruppen insgesamt positiv bewertet wurde. Jedoch wurden HzV-Teilnehmern signifikant häufiger ein Behandlungsplan zur Verfügung gestellt (z. B. Medikationsplan) [17].

Geringe Einsparungen im ambulanten Bereich wies eine Studie auf Basis einer Routinedatenanalyse der Kassenärztlichen

Vereinigung Bayerns (KVB) auf. Diese beliefen sich auf ca. 10 € sowie 20 € bei Vorliegen psychischen Störungen. Es zeigte sich somit eine höhere Einsparung bei Vorliegen von ambulanten F-Diagnosen. In der vorliegenden Studie konnte jedoch nachgewiesen werden, dass ein höherer Anteil von HzV-Teilnehmern mit stationärer F-Diagnosen vorhanden war, so dass diese ambulante Einsparung überkompensiert werden könnte. Es wurden zudem ausschließlich ambulant abgerechnete Leistungen in der Studie von Schneider et al. (2016) betrachtet. Darüber hinaus wurden keine Informationen zu weiteren Outcomeparametern wie z.B. Hospitalisierungsraten einbezogen [13], was die Messung des Gesamteffekts der HzV einschränkt.

Zentner et al. (2010) stellten im Rahmen ihres Reviews der internationalen Literatur im Auftrag des Sachverständigenrates zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen fest, dass 54% der Studien (13 von 24) einen Effekt zugunsten des Gatekeeper-Prinzips (internationale Bezeichnung der HzV) aufwiesen. 58 % der Kostenstudien (7 von 12) zeigten signifikante Einsparungen bzgl. der Gesamtausgaben, 47% eine signifikante Reduzierung der Inanspruchnahme ambulanter Spezialisten (7 von 15). Auch die Ergebnisse im Rahmen der Inanspruchnahme von Hausärzten, der stationären Versorgung sowie Arzneimittelverbrauch waren widersprüchlich und reichten von signifikanten Senkungen bis hin zu signifikanten Steigerungen der Nutzung. Da die Qualität der Studien jedoch teilweise gering war, können keine belastbaren Aussagen getroffen werden [8]. Auf Makroebene im Rahmen eines Vergleichs von 18 OECD-Ländern mit und ohne Gatekeeping-System wurde kein Einfluss auf die Gesundheitsausgaben oder die ambulanten Kosten insgesamt nachgewiesen, wohl aber eine geringere Steigerung der ambulanten Kosten in Ländern mit Gatekeeping-Prinzip [27]. Insgesamt gibt es einen Trend in den OECD-Ländern zu einer stärkeren Implementierung von Gatekeeping-Systemen [10].

Dieser Abgleich verdeutlicht, dass Effekte der HzV sich potentiell stärker in der langen Frist zeigen. Zudem müssen die Auswirkungen arztseitiger Faktoren, die im Rahmen der Qualitätszirkel in den Verträgen vorgeschrieben sind, in die Untersuchungen auf das Versorgungsgeschehen einbezogen werden. Befragungsdaten zeigten, dass insbesondere die Ausweitung der Diagnostik sowie das Angebot einer Abendsprechstunde die Versorgung verbessern konnte [12].

Limitationen

Eine Limitation umfasst den Aspekt, dass arztseitige Faktoren wie etwa die Auswirkung der Qualitätszirkel auf das Versorgungsgeschehen anhand von GKV-Routinedaten nicht quantifiziert werden können. Spill-Over-Effekte können in diesem Zusammenhang einen Einfluss haben. Es ist davon auszugehen, dass auch nicht in einen HzV-Vertrag eingeschriebene Versicherte einen Nutzen der Qualifizierung der an der HzV teilnehmenden Ärzte haben. Somit liegt der gesellschaftliche Gesamtnutzen möglicherweise höher als dies mit einer GKV-Routinedatenanalyse abgebildet werden kann. Ziel der Analysen war jedoch ein Vergleich der HzV-Teilnehmer zur Standardversorgung. Zudem ist zu vermuten, dass sich systematische Unterschiede zwischen Teilnehmern und Nicht-Teilnehmern bei der Konsultation eines HzV-Arztbesuches im Rahmen der Betreuungsintensivität ergeben. Abendprechstunden, Überleitungsmanagement oder etwa die gesonderte Vergütung könnten dem Arzt einen Anreiz bieten den HzV-Versicherten intensiver zu untersuchen/betreuen.

Es zeigte sich darüber hinaus bei vergütungsrelevanten Aspekten eine höhere Inanspruchnahme der HzV-Teilnehmer im Vergleich zur Kontrollgruppe. Dies betrifft neben den erwähnten Hausbesuchen auch Dringlichkeitsbesuche, Pflegeheimbesuche sowie das Überleitungsmanagement. Die höhere Inanspruchnahme dieser Angebote sowie auch die höheren durchschnittliche Anzahl an ATC-Wirkstoffen pro HzV-Teilnehmer können zum einen in der Vergütung selbst, jedoch auch in der Identifikation von Versorgungsdefiziten durch das HzV-Programm begründet liegen. In der Folge der Identifikation dieser Defizite könnten adäquate Behandlungen initiiert werden. Diese Aspekte sind auf Grundlage der GKV-Routinedaten nicht klar abzugrenzen.

Des Weiteren ist für zukünftige Studien von Interesse, inwieweit die Verträge auch einen Einfluss auf die Mortalität haben, da es sich bei den in den Verträgen eingeschriebenen Personen vor allem um ältere und multimorbide Personen handelt.

Im Hinblick auf das Propensity-Score-Matching können Effekte des „Regression to the mean“ auftreten. Diese wurde in Sensitivitätsanalysen überprüft. So führte eine Regression ohne Vorjahreskosten oder auf Basis des Jahres vor Indexdatum/Einschreibedatum zu einer unzureichenden Modellspezifikation ohne Änderung der Ergebnisaussagen. Es ist weiterhin darauf hinzuweisen, dass die allgemein gültigen Limitationen bei der Analyse von GKV-Routinedaten gelten. Diese liegen darin begründet, dass diese Daten primär zu Abrechnungszwecken erhoben werden und sekundär Analysezzwecken zugeführt werden [28].

Schlussfolgerungen

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass Effekte der HzV vor allem langfristig zu erwarten sind. Weiterhin ist im Hinblick auf die Zielsetzung der Hausarztverträge darauf hinzuweisen, dass eine Versorgungs- und Qualitätsverbesserung im Spannungsfeld zu etwaigen Kosteneinsparungen steht. Zumal durch das Programm auch Versorgungsdefizite festgestellt werden können, die es im Rahmen einer qualitätsorientierten Behandlung zu adressieren gilt.

Interessenkonflikt

Die vorliegende Studie wurde durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF) gefördert.

Die Autoren Melanie May und Dr. Nils Raabe erklären, dass aufgrund ihrer Zugehörigkeit zur AOK Rheinland/Hamburg ein potenzieller Interessenkonflikt im Sinne der Richtlinien des International Committee of Medical Journal Editors besteht.

Literatur

- [1] Fünftes Buch Sozialgesetzbuch - Gesetzliche Krankenversicherung - § 73b Hausarztzentrierte Versorgung.
- [2] Böcken J. Hausarztmodelle im Spannungsfeld zwischen ordnungspolitischem Anspruch und Versorgungsrealität. In: Böcken J, Braun B, Amhof R, editors. Gesundheitsmonitor 2008: Gesundheitsversorgung und Gestaltungsoptionen aus der Perspektive der Bevölkerung. Gütersloh: Bertelsmann Stiftung Verlag; 2008.
- [3] Kürschner N, Weidmann C, Müters S. Wer wählt den Hausarzt zum „Gatekeeper“? Bundesgesundheitsbl 2011;54(2):221–7.
- [4] Lübeck R, Beyer M, Gerlach F. Rationale und Stand der hausarztzentrierten Versorgung in Deutschland. Bundesgesundheitsbl 2015;58(4–5):360–6.
- [5] Böcken J. Hausarztmodelle in Deutschland: Teilnehmerstruktur, Beitrittsgründe und die Koordination zum Facharzt. In: Böcken J, Braun B, Amhof R, Schnee M, editors. Gesundheitsmonitor Gesundheitsversorgung und Gestaltungsoptionen aus der Perspektive von Bevölkerung und Ärzteschaft. Gütersloh: Bertelsmann Stiftung Verlag; 2006.
- [6] HÄVG Hausärztliche Vertragsgemeinschaft Aktiengesellschaft (Eds). Bericht des Vorstandes für das Geschäftsjahr 2013. https://www.hausaerzteverband.de/cms/fileadmin/user_upload/redaktion/haevg/Unternehmensberichte/HAEVG-Bericht_des_Vorstandes_2013.pdf, 2014. (accessed 06.07.2016).
- [7] U. Krause, Zwischen Wunsch und Wirklichkeit - Hausarztmodelle in Deutschland: Nutzerorientierung, Grundlagen und Umsetzung. Bremen: Staats- und Universitätsbibliothek Bremen, 2010.
- [8] Zentner A, Garrido MV, Busse R. Macht der Hausarzt als Lotse die Gesundheitsversorgung wirklich besser und billiger? Ein systematischer Review zum Konzept Gatekeeping. Gesundheitswesen 2010;72:e38–44.
- [9] Garrido MV, Zentner A, Busse R. The effects of gatekeeping: A systematic review of the literature. Scandinavian Journal of Primary Health Care 2010;29(1):28–38.
- [10] Reibling N, Wendt C. Gatekeeping and provider choice in OECD healthcare systems. Current Sociology 2012;60(4):489–505.
- [11] Laux G, Kaufmann-Kolle P, Bauer E, Goetz K, Stock C, Szecsenyi J. Evaluation der Hausarztzentrierten Versorgung in Baden-Württemberg auf der Basis von Routinedaten der AOK. Z Evid Fortbild Qual Gesundhewes 2013;107(6):372–8.
- [12] Laux G, Szecsenyi J, Mergenthal K, Beyer M, Gerlach F, Stock C, et al. Hausarztzentrierte Versorgung in Baden-Württemberg. Bundesgesundheitsbl 2015;58(4–5):398–407.
- [13] Schneider A, Donnachie E, Tauscher M, Gerlach R, Maier W, Mielck A, et al. Costs of coordinated versus uncoordinated care in Germany: results of a routine data analysis in Bavaria. BMJ Open 2016;6(6):e011621.
- [14] AQUA – Institut für angewandte Qualitätsförderung (Eds). Evaluation von fünf Modellen zur Hausarztzentrierten Versorgung auf Basis von § 73 b SGB. <https://www.aqua-institut.de/de/projekte/evaluation-forschung/evaluation-zur-hausarztzentrierten-versorgung.html>. (accessed 06.07.2016).
- [15] Institut für Allgemeinmedizin. Zentrum für Gesundheitswissenschaften, Direktor Prof. Dr. med. Ferdinand M. Gerlach (Goethe-Universität Frankfurt am Main), Abteilung Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung, Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Dipl. Soz. Joachim Szecsenyi (Universitätsklinikum Heidelberg). Evaluation der Hausarztzentrierten Versorgung (HZV) in Baden-Württemberg. <http://neueversorgung.de/images/PDF/Evaluation.2016/HZV-Evaluation.Broschuere.pdf>. (accessed 12.12.2016).
- [16] Mergenthal K, Beyer M, Güthlin C, Gerlach F. Evaluation des VERAH-Einsatzes in der Hausarztzentrierten Versorgung in Baden-Württemberg. Z Evid Fortbild Qual Gesundhewes (ZEFQ) 2013;107(6):386–93.
- [17] Goetz K, Szecsenyi J, Laux G, Joos S, Beyer M, Miksch A. Wie beurteilen chronisch kranke Patienten Ihre Versorgung? Ergebnisse aus einer Patientenbefragung im Rahmen der Evaluation der Hausarztzentrierten Versorgung in Baden-Württemberg. Z Evid Fortbild Qual Gesundhewes (ZEFQ) 2013;107(6):379–85.
- [18] Roehl I, Beyer M, Gondan M, Rochon J, Bauer E, Kaufmann-Kolle P, et al. Leitliniengerechte Behandlung bei chronischer Herzinsuffizienz im Rahmen der Hausarztzentrierten Versorgung. Ergebnisse einer Evaluationsstudie. Z Evid Fortbild Qual Gesundhewes (ZEFQ) 2013;107(6):394–402.
- [19] Institut für Allgemeinmedizin. Zentrum für Gesundheitswissenschaften, Direktor Prof. Dr. med. Ferdinand M. Gerlach (Goethe-Universität Frankfurt am Main), Abteilung Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung, Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Dipl. Soz. Joachim Szecsenyi (Universitätsklinikum Heidelberg). Abschlussbericht zur Evaluation der Hausarztzentrierten Versorgung (HzV) nach §73b SGB V in Baden-Württemberg (2010–2011). Available from: http://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/bw/arztundpraxis/hzv/bw_hzv_eval.2008.2010.pdf. (accessed 06.07.2016).
- [20] Institut für Allgemeinmedizin. Zentrum für Gesundheitswissenschaften, Direktor Prof. Dr. med. Ferdinand M. Gerlach (Goethe-Universität Frankfurt am Main), Abteilung Allgemeinmedizin und Versorgungsforschung, Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. Dipl. Soz. Joachim Szecsenyi (Universitätsklinikum Heidelberg). Evaluation der Hausarztzentrierten Versorgung (HzV) nach §73b SGB V in Baden-Württemberg (2013–2016). Available from: http://www.aok-gesundheitspartner.de/imperia/md/gpp/bw/arztundpraxis/hzv/bw_hzv_eval.2013-2014.pdf.
- [21] Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie C. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. Int J Chronic Dis 1987;40(5):373–83.
- [22] L.S. Parsons, Performing a 1:N Case-Control Match on Propensity Score. <http://www2.sas.com/proceedings/sugi29/165-29.pdf>. (accessed 06.07.2016).

- [23] Angrist JD, Pischke J. *Mostly harmless econometrics: An empiricist's companion*. Princeton: Princeton Univ. Press; 2009.
- [24] Kassenärztliche Vereinigung Nordrhein (Eds.). *Honorar - Honorarabrechnung der KV Nordrhein (Punktwerte / Quoten)* <https://www.kvno.de/10praxis/30honorarundrecht/10honorar/>.(accessed 06.07.2016).
- [25] Swart E, Gothe H, Geyer S, Jaunzeme J, Maier B, Grobe T, et al. *Gute Praxis Sekundärdatenanalyse (GPS): Leitlinien und Empfehlungen. Gesundheitswesen 2015;77(02):120–6.*
- [26] Deutscher Bundestag. *Gesetzes zur Regelung des Assistenzpflegebedarfs in stationären Vorsorge- oder Rehabilitationseinrichtungen vom 20. Dezember 2012, BGBl I p. 2789; 2012.*
- [27] Delnoij D, van Merode G, Paulus A, Groenewegen P. *Does general practitioner gatekeeping curb health care expenditure?* *J Health Serv Res Policy* 2000;5(1):22–6.
- [28] Schöffski O, Graf von der Schulenburg J-M. *Gesundheitsökonomische Evaluationen*. Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag; 2012.

Modul 7

Use of antidementia drugs in German patients with Alzheimer's disease

Hessmann, Philipp

Dodel, Richard

Baum, Erika

Müller, Matthias

Paschke, Greta

Kis, Bernhard

Zeidler, Jan

Klora, Mike

Reese, Jens-Peter

Balzer-Geldsetzer, Monika

International Clinical Psychopharmacology 2018; 33(2):103-110; doi:
10.1097/YIC.000000000000205;
<https://journals.lww.com/intclinpsychopharm/pages/default.aspx>.

Use of antedementia drugs in German patients with Alzheimer's disease

Philipp Hessmann^{a,b}, Richard Dodel^{c,f}, Erika Baum^d, Matthias J. Müller^{g,h}, Greta Paschkeⁱ, Bernhard Kis^a, Jan Zeidler^b, Mike Klor^b, Jens-Peter Reese^e and Monika Balzer-Geldsetzer^c

The objective of this study was to evaluate the use of antedementia drugs (ADDs) in patients with Alzheimer's disease (AD) regarding German guideline recommendations and to assess correlations between the use of ADDs and the patients' characteristics. A total of 395 community-dwelling and institutionalized patients with AD across all severity stages of dementia were recruited in this cross-sectional study. Associations between the prescription of ADDs and patients' sociodemographic and clinical parameters (neuropsychiatric symptoms, cognitive capacity, daily activities, and health-related quality of life) were analyzed in multiple logistic regression analyses. ADDs were prescribed in 46.6% of all participants and less often in institutionalized patients (38.2 vs. 50.4%, $P = 0.025$). Patients with mild-to-moderate dementia had a higher chance of receiving ADDs [odds ratio (OR) = 3.752, 95% confidence interval (CI): 1.166–12.080 and OR = 3.526, 95% CI: 1.431–8.688] as well as those treated by neurologists/psychiatrists (OR = 2.467, 95% CI: 1.288–4.726). Overall, 39% of the patients with mild cognitive deficits (Mini-Mental Status Examination 27–30) received ADDs and 21% of the mildly demented patients (Mini-Mental Status Examination

20–26) received memantine. The treatment with ADDs was in part not in line with German guideline recommendations. Particularly, the lower use of ADDs in patients not attending neuropsychiatric specialists should be further evaluated. *Int Clin Psychopharmacol* 00:000–000 Copyright © 2017 Wolters Kluwer Health, Inc. All rights reserved.

International Clinical Psychopharmacology 2017, 00:000–000

Keywords: Alzheimer's disease, antedementia drugs, community dwelling, disease severity, nursing home, prescription

^aDepartment of Psychiatry and Psychotherapy, University Medical Center Goettingen, ^bCenter for Health Economics Research Hannover (CHERH), Leibniz University Hannover, Hannover, Departments of, ^cNeurology, ^dGeneral Practice, ^eCoordinating Center for Clinical Trials, Philipps-University Marburg, Marburg, ^fDepartment of Geriatrics, University Hospital Essen, Geriatric Centre Haus Berge, Contilia GmbH, Essen, ^gOberberg Clinics Berlin, Berlin, ^hFaculty of Medicine, Justus-Liebig-University Giessen, Giessen and ⁱPractice for General Medicine, Wiesbaden, Germany

Correspondence to Philipp Hessmann, MD, MPH, Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Medical Center Goettingen, Von-Siebold-Strasse 5, 37075 Goettingen, Germany
Tel: +49 551 39 66610; fax: +49 551 39 9337;
e-mail: philipp.hessmann@med.uni-goettingen.de

Received 7 August 2017 Accepted 27 September 2017

Introduction

Alzheimer's disease (AD) is characterized by a progressive decline in the patients' cognitive capacity leading to a diminished ability to perform daily activities. Currently, no disease-modifying therapies for AD are available. Therefore, AD manifests as a chronic and progressive disease, ultimately leading to death.

Several randomized controlled trials (RCTs) showed positive effects of antedementia drugs (ADDs) on the patients' cognition, ability to perform daily activities, and the global clinical impression (Winblad *et al.*, 2006; Howard *et al.*, 2012). In accordance with the official approval, the guideline of the German neurological and psychiatric associations recommends a symptomatic treatment of mild-to-moderate AD with the acetylcholine esterase (AChE) inhibitors donepezil, galantamine, or rivastigmine. The *N*-methyl-D-aspartate antagonist memantine is only recommended for the treatment of patients with moderate to severe AD (Deuschl and Maier, 2016).

The clinical effects and the appropriate utilization of ADDs according to the severity stages of dementia are controversially discussed (van den Bussche *et al.*, 2011; Koller *et al.*, 2016; Taipale *et al.*, 2014). Recent studies showed that the prescription rate of ADDs in German patients with dementia ranges from 42% (Bohlken *et al.*, 2015a) to 52% (Wuebbeler *et al.*, 2015). Hoffmann *et al.* (2010) evaluated prescription trends of ADDs in German patients with dementia older than 65 years from 2000 till 2007 and determined a doubling of the prescription prevalence. Further studies showed a lower use of ADDs in nursing home inhabitants (about 15%) compared with community-dwelling patients (Huber *et al.*, 2012). In addition, the living environment (urban vs. rural region) and the presence of geriatric comorbidities were associated with the prescription of ADDs (Bohlken *et al.*, 2011; Hoffmann *et al.*, 2011).

However, most earlier studies evaluated the prescription of ADDs in Germany based on claims data of the statutory health insurance with an unclear diagnosis of the

patients or were limited to certain healthcare settings (Bohlken *et al.*, 2011; Hoffmann *et al.*, 2011; van den Bussche *et al.*, 2011; Bohlken *et al.*, 2015a, 2015b; Wuebbeler *et al.*, 2015; Jacob *et al.*, 2017). In contrast, our study is based on primary data allowing for the assessment of the participants' clinical status by means of standardized questionnaires and the severity stage of dementia using the Mini-Mental Status Examination (MMSE). Information on the disease severity is required to evaluate the prescription of ADDs according to the guideline recommendations.

Our study aims were two-fold. First, we hypothesized that the use of ADDs in the study sample is low and differs from the German guideline of dementia concerning the patients' disease severity according to the results of the MMSE. Second, we hypothesized that patients treated with ADDs differ from those not treated with ADDs regarding their sociodemographic parameters (age, sex, living situation, level of care, attending physician, etc.) and clinical characteristics (cognition, daily life performance, neuropsychiatric symptoms, and health status). Therefore, we evaluated the associations between the prescription of ADDs and the patients' sociodemographic and clinical status using bivariate analyses and multiple logistic regression models. To our knowledge, this is the first primary data analysis evaluating the prescription of ADDs in community-dwelling and institutionalized patients with AD in Germany considering the severity stage of the disease and multiple clinical parameters.

Patients and methods

Study design

In this cross-sectional study, 395 patients with mild cognitive deficits and AD across all severity stages of dementia were consecutively recruited with their primary caregivers. Detailed information on the study design and the used questionnaires and instruments is outlined in an earlier publication (Reese *et al.*, 2011). In summary, patients were either living in nursing homes ($n=123$) or in their own home environment ($n=272$). Participants were included in five study sites in Marburg-Biedenkopf, a rural region in Hessen, Germany. To be included, participants had to fulfill the clinical diagnostic criteria for AD as defined by the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's Disease and Related Disorders Association (Blacker *et al.*, 1994).

The patients and their caregivers were asked for data on the medical treatment of dementia over a period of 3 months before the interview. Patients were asked for detailed information on the intake frequency and the dosage of their medication, and ADDs were identified according to the Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC) code: donepezil (ATC code: N06DA02), rivastigmine (ATC code: N06DA03),

galantamine (ATC code: N06DA04), and memantine (ATC code: N06DX01).

Clinical outcomes

Patients' cognitive status was evaluated with the MMSE to validly and reliably screen for cognitive deficits (Folstein *et al.*, 1975). In accordance with the German guideline for the diagnosis and treatment of dementia, patients were classified into four severity groups depending on their MMSE score: mild cognitive deficits (27–30 points), mild dementia (20–26 points), moderate dementia (10–19 points), and severe dementia (0–9 points) (Deuschl and Maier, 2016).

The Alzheimer's Disease Cooperative Study–Activities of Daily Living (ADCS-ADL) questionnaire was used as a proxy-rating by caregivers of patients living at home to assess the patients' ability to perform daily activities (Galasko *et al.*, 1997). For patients in nursing homes, the Activities of Daily Living scale was omitted from the interview. A maximum score of 78 points in the ADCS-ADL indicates an unrestricted capability of performing daily activities.

Behavioral and psychological symptoms frequently occur in patients with dementia. Therefore, the self-rated Geriatric Depression Scale (GDS) was used to assess depressive symptoms in the study sample. With a maximum score of 30 points, a score of more than 10 points is consistent with the presence of depression (Yesavage *et al.*, 1982). The Neuropsychiatric Inventory (NPI) was used to assess the presence and the extent of 10 neuropsychiatric symptoms according to the caregivers' responses in a structured interview (Cummings *et al.*, 1994). The NPI total score is based on the frequency and severity of the single neuropsychiatric symptoms with higher scores indicating stronger occurrence of behavioral and psychological symptoms of dementia.

Patients' health-related quality of life (HrQoL) was assessed using the generic EuroQol Instrument (EuroQol – 5 Dimensions index and EuroQol Visual Analog Scale) and the disease-specific Quality of Life–Alzheimer's Disease (QoL-AD) questionnaire (Brooks, 1996; Logsdon *et al.*, 2002). For both instruments, higher scores indicate a better HrQoL.

Data entry and statistical analysis

Data entry was performed using a FileMakerPro 9.0 database (FileMaker Inc., Santa Clara, California, USA). Statistical analyses were conducted by means of Microsoft Office Excel 2003 (Microsoft Corporation, Redmond, California, USA) and SPSS, version 22.0 (IBM SPSS Statistics; IBM Corp., Armonk, New York, USA). All data concerning sociodemographic and clinical characteristics of the study sample are presented as means with SD, median, minimum, maximum, or as total numbers of cases and percentages where appropriate. Owing to the non-normal

distribution of dependent variables according to the Kolmogorov–Smirnov test, differences between the groups were investigated using nonparametric tests (χ^2 -test and Mann–Whitney U -test). A significance level of α equal to 0.05 was determined. Finally, we conducted multiple logistic regression analyses to evaluate associations with the use of ADDs as a binary outcome variable. Regarding the clinical relevance and significant results in the bivariate analyses, the following independent variables were included after controlling for nonlinear associations with the outcome variable and for multicollinearity: age, sex (female, male), living situation (community dwelling, nursing home), treatment by neurologists or psychiatrists (yes, no), health insurance (statutory, private), level of care (three categories), disease severity (MMSE: four categories), presence of depression (GDS score), and HrQoL (EuroQol – 5 Dimensions index, EuroQol Visual Analog Scale, QoL-AD). The NPI and the ADCS-ADL were only applied in community-dwelling patients. Therefore, both questionnaires were excluded from the multiple regression analyses. The Hosmer–Lemeshow test was used to assess goodness of fit for logistic regression. Crude and adjusted odds ratios (ORs) with 95% confidence intervals (CIs) were determined.

Ethical approval

The study was approved by the local ethics committee of the Philipps-University Marburg (approval-no. 46/08) and the Landesärztekammer Hessen (MC 29/2009). Written informed consent was obtained from all participants before inclusion. If a patient was unable to provide written informed consent, his/her legal guardian was asked to decide for or against the patient's participation in the study.

Results

Table 1 provides the sociodemographic characteristics of the patients who were treated with ADDs compared with those not receiving ADDs. Less than half of the 395 ($n=184$, 46.6%) participants were prescribed ADDs. Most patients in our study (66.3%, $n=262$) were treated by a neurologist or psychiatrist at least once during the study period. Overall, 79.3% ($n=146$) of those treated with ADDs were seen by a neurologist or psychiatrist compared with only 55.9% ($n=116$) of those not receiving ADDs (χ^2 -test: $P<0.001$).

The majority of the German population is covered by the statutory health insurance. In this study, only 16.2% ($n=64$) of the participants were insured by a private health insurance company. Still, significantly more privately insured patients received ADDs ($n=20$, 71.4% vs. $n=163$, 49.2%; χ^2 -test: $P=0.024$). As shown in Table 1, patients not in need of care and those at care level 1 received ADDs most often. However, the prescription rate was not significantly associated with the level of care ($P=0.067$).

Significantly more community-dwelling patients received ADDs compared with those living in nursing homes ($n=137$, 50.4% vs. $n=47$, 38.2%, χ^2 -test: $P=0.025$). As detailed in Fig. 1, a similar part of the community-dwelling patients was treated with either memantine ($n=74$, 27.2%) or AChE inhibitors ($n=71$, 26.1%). In contrast, nursing home inhabitants were more frequently treated with memantine ($n=30$, 24.4%) than with AChE inhibitors ($n=18$, 14.6%).

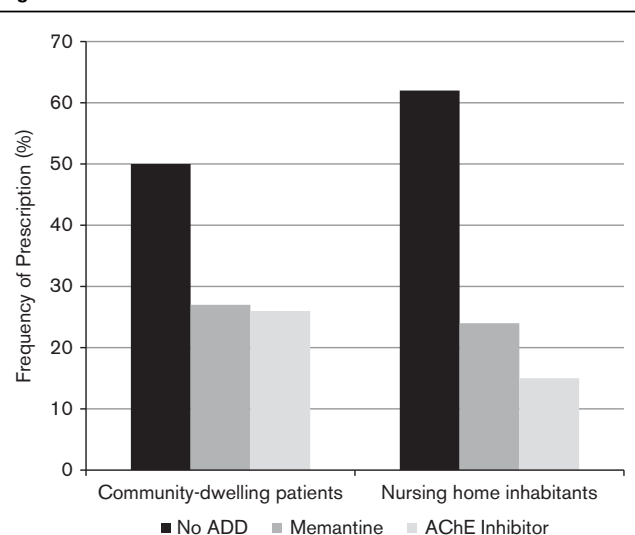
In addition, the patients' clinical characteristics were assessed depending on the prescription of ADDs. Compared with patients not treated with ADDs, those receiving ADDs scored nonsignificantly lower in the ADCS-ADL [40.7 ± 23.2 (median: 40.0) vs. 42.5 ± 22.5 (median: 44.0); Mann–Whitney U -test: $P=0.563$] and showed a lower NPI total score [16.5 ± 14.0 (median: 10.0)

Table 1 Patients' sociodemographic characteristics depending on the prescription of antedementia drugs

	Antidementia drugs [n (%)]	No antidementia drugs [n (%)]	<i>P</i> -value
Total	184 (46.6)	211 (53.4)	
Sex			0.340
Female	128 (69.6)	141 (66.8)	
Male	56 (30.4)	70 (33.2)	
Living situation			0.025
Community dwelling	137 (74.5)	135 (64.0)	
Nursing home	47 (25.5)	76 (36.0)	
Care level			0.067
None	77 (41.8)	107 (50.7)	
Level I	60 (32.6)	44 (20.9)	
Level II	33 (17.9)	41 (19.4)	
Level III	14 (7.6)	19 (9.0)	

P-value based on χ^2 -tests.

Fig. 1



Prescription of acetylcholine esterase (AChE) inhibitors and memantine depending on the patients' living situation. ADD, antedementia drug.

vs. 17.9±15.6 (median: 14.0); Mann–Whitney *U*-test: *P*=0.587]. Depressive syndromes according to the GDS (≥11 points) were significantly less often reported in patients receiving ADDs (29.9%, *n*=55 vs. 38.4%, *n*=81; χ^2 -test: *P*=0.038). However, the GDS score was non-significantly lower in patients treated with ADDs [10.0±5.1 (median: 9.0) vs. 11.4±5.8 (median: 11.0); Mann–Whitney *U*-test: *P*=0.060].

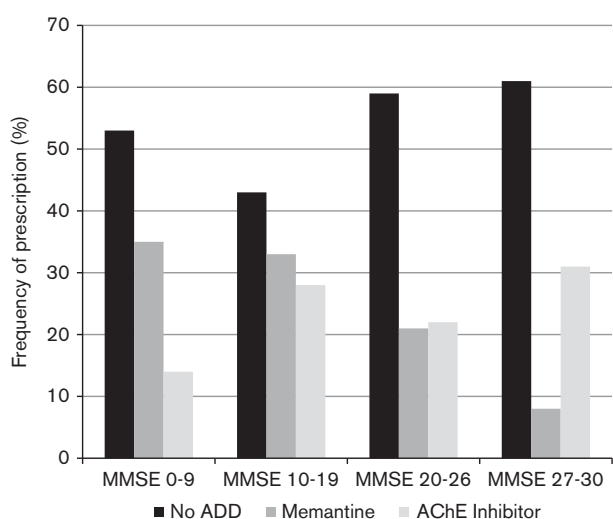
Moreover, we evaluated the patients' self-reported health status by the means of the QoL-AD and the EuroQoL Instrument. Patients treated with ADDs reported significantly higher HrQoL compared with those not receiving ADDs in the QoL-AD [31.1±5.6 (median: 31.0) vs. 29.5±5.6 (median: 30.0); Mann–Whitney *U*-test: *P*=0.029] and the EQ-5D index [0.722±0.311 (median: 0.900) vs. 0.615±0.331 (median: 0.788); Mann–Whitney *U*-test: *P*=0.001].

Figure 2 illustrates the use of ADDs in the study sample depending on the dementia severity according to the MMSE score. In total, 109 (27.6%) patients experienced severe dementia, 105 (26.6%) patients showed moderate dementia, 130 (32.9%) patients had mild dementia, and 51 (12.9%) patients experienced mild cognitive deficits. Throughout the severity degrees of dementia, patients not receiving ADDs formed the largest group. Among the patients with MMSE 27–30, 7.8% (*n*=4) received memantine and 31.4% (*n*=16) were treated with AChE inhibitors. Most patients treated with AChE inhibitors in this group received rivastigmine (*n*=9, 17.6%). The most used ADD among patients experiencing mild dementia (MMSE 20–26) was memantine (*n*=27, 20.8%), followed by donepezil (*n*=17, 13.1%). Most patients with moderate and severe dementia (MMSE 10–19

and MMSE 0–9) receiving an ADD were treated with memantine (*n*=35, 33.3% and *n*=38, 34.9%). Nevertheless, 32.4% (*n*=34) among the patients with moderate dementia and 13.8% (*n*=15) of the patients with severe dementia received an AChE inhibitor.

Table 2 depicts a comparison of sociodemographic and clinical parameters between patients treated with a monotherapy of either memantine or an AChE inhibitor. We found no differences regarding patients' sex and living situation (community dwelling vs. nursing home). Patients receiving an AChE inhibitor were slightly younger (77.4±9.0 vs. 80.2±7.7 years; Mann–Whitney *U*-test: *P*=0.083) and experienced dementia for a significantly shorter period of time (Mann–Whitney *U*-test: *P*=0.030). Participants treated with an AChE inhibitor showed a higher cognitive capacity as measured with the MMSE (*P*<0.001) and a higher ability to perform daily activities according to the ADCS-ADL (*P*<0.001). Most participants receiving AChE inhibitors were not in need of care (57.5%, *n*=46) and 42.5% (*n*=34) had a care level I, II, or III compared with 72.6% (*n*=69) of the patients treated with memantine (χ^2 -test: *P*<0.001). Furthermore, patients medicated with an AChE inhibitor

Fig. 2



Prescription of acetylcholine esterase (AChE) inhibitors and memantine depending on the severity of dementia. ADD, ant dementia drug; MMSE, Mini-Mental Status Examination.

Table 2 Differences of sociodemographic and clinical characteristics between patients treated with either an acetylcholine esterase inhibitor or the *N*-methyl-D-aspartate antagonist memantine

	AChE inhibitor monotherapy	NMDA antagonist monotherapy	<i>P</i> -value
Sex			0.207
Female	51 (63.7)	69 (72.6)	
Male	29 (36.3)	26 (27.4)	
Total	80 (100.0)	95 (100.0)	
Living situation			0.165
Community dwelling	63 (78.8)	66 (69.5)	
Nursing home	17 (21.3)	29 (30.5)	
Care level			< 0.001
None	46 (57.5)	26 (27.4)	
Level I	23 (28.8)	35 (36.8)	
Level II	8 (10.0)	23 (24.2)	
Level III	3 (3.8)	11 (12.2)	
Disease duration (years)			0.030
Mean ± SD	4.0 ± 2.8	5.1 ± 3.3	
Median (range)	3.0 (0–12)	5.0 (0–18)	
MMSE			< 0.001
Mean ± SD	18.9 ± 8.1	12.8 ± 8.3	
Median (range)	20.0 (0–30)	11.0 (0–30)	
GDS			0.006
Mean ± SD	8.8 ± 4.6	11.2 ± 5.2	
Median (range)	8.0 (0–20)	10.5 (3–24)	
Depression (GDS)			< 0.001
Probable (GDS ≥ 11)	55 (29.9)	36 (34.6)	
No depression (GDS ≤ 10)	87 (47.3)	36 (34.6)	
Not applicable	42 (22.8)	32 (30.8)	
ADCS-ADL			< 0.001
Mean ± SD	48.7 ± 23.3	33.0 ± 21.0	
Median (range)	56.0 (5–77)	32.0 (0–78)	

AChE, acetylcholine esterase; ADCS-ADL, Alzheimer's Disease Cooperative Study–Activities of Daily Living; GDS, Geriatric Depression Scale; MMSE, Mini-Mental Status Examination; NMDA, *N*-methyl D-aspartate. *P*-value based on χ^2 -test or Mann–Whitney *U*-test.

showed significantly less depressive symptoms according to the GDS (29.9%, $n = 55$ vs. 34.6%, $n = 36$; χ^2 -test: $P < 0.001$).

Finally, the multiple regression analysis showed that patients treated by neuropsychiatric specialists had a significantly higher chance of receiving ADDs (OR = 2.467, 95% CI: 1.288–4.726). Compared with patients with mild cognitive deficits (reference category), patients with mild (MMSE 20–26) and moderate dementia (MMSE 10–19) had a 3.8- and 3.5-fold higher chance of being treated with ADDs (95% CI: 1.166–12.080 and 95% CI: 1.431–8.688). In addition, ADDs were significantly more often used in privately insured patients compared with patients in the statutory health insurance (Table 3).

Discussion

In our study cohort, 46.6% of the participants received ADDs in the study period. These findings are in line with the secondary data analyses on ADD prescription rates in Germany (Wucherer *et al.*, 2015). Some studies reported a frequency of ~52–55%, which is similar to our results (Wuebbeler *et al.*, 2015; Koller *et al.*, 2016). A study by Bohlken *et al.* (2015a) determined a prescription rate of only 42% in German patients with AD. However, studies in other European countries showed a remarkably higher use of ADDs in patients with dementia. In a Swedish study by Joansson *et al.* (2006), 71.1% of the patients were treated with AChE inhibitors and patients with MMSE 15–25 were more frequently medicated.

In a longitudinal study over 4 years, Taipale *et al.* (2014) determined a prescription rate of 84% for AChE inhibitors and 47% for memantine in 6858 community-dwelling patients with AD in Finland. However, the studies differ regarding the included patients (different types of dementia vs. AD), the setting (community-dwelling vs. nursing home inhabitants), and the sample size (database studies vs. primary data analyses).

In our study, no information on reasons for the nonuse of ADDs was evaluated and should be addressed in further studies. Generally, the treatment with ADDs can be limited by medical reasons such as adverse effects, drug–drug interactions, comorbidities, or contraindications such as bradycardic arrhythmia (Bohlken *et al.*, 2015b). It is also possible that a patient with AD or his/her attending physician consciously decides against a treatment with ADDs (Maxwell *et al.*, 2014). Stoppe *et al.* (2005) showed that many German physicians were willing to prescribe ADDs in patients with AD. However, the authors assume that budgetary regulations in office-based physicians could lower the prescription rate. This could be an explanation for the significantly higher chance of receiving ADDs in privately health-insured patients compared with those in the statutory health insurance (Table 3).

The patients' treatment by neurologists and psychiatrists was significantly associated with a higher chance for a prescription of ADDs. Earlier studies also indicate a higher prescription rate of ADDs in patients treated by neuropsychiatric specialists (Rapp *et al.*, 2010). One

Table 3 Multiple logistic regression analysis of associations between the use of antedementia drugs and patients' sociodemographic and clinical status

Variables	Regression coefficient (log odds ratio)	SE	Odds ratio	95% confidence interval	<i>P</i> -value
Age	0.005	0.018	1.005	0.971–1.041	0.768
Sex					
Female					0.350
Male	−0.271	0.289	0.763	0.433–1.346	
Living situation					
Nursing home					0.212
Community dwelling	0.498	0.399	1.646	0.753–3.595	
Outpatient treatment					
No specialist					0.006
Neuropsychiatric specialist	0.903	0.332	2.467	1.288–4.726	
Health insurance					
Private					0.042
Statutory	−1.185	0.582	0.309	0.098–0.957	
Care level					
None (reference)					
Level I	0.203	0.353	1.226	0.613–2.448	0.565
Level II or III	−0.458	0.472	0.632	0.251–1.596	0.332
MMSE (points)					
27–30 (reference)					
20–26	1.322	0.597	3.752	1.166–12.080	0.027
10–19	1.260	0.460	3.526	1.431–8.688	0.006
0–9	0.260	0.382	1.297	0.613–2.745	0.496
GDS score	0.017	0.034	1.017	0.952–1.086	0.618
QoL-AD score	0.055	0.037	1.057	0.982–1.137	0.138
EQ-5D index	0.852	0.571	2.344	0.766–7.175	0.136
EQ VAS	−0.003	0.009	0.700	0.979–1.014	0.700

EQ-5D, EuroQol – 5 Dimensions; EQ VAS, EuroQol Visual Analog Scale; GDS, Geriatric Depression Scale; MMSE, Mini-Mental Status Examination; QoL-AD, Quality of Life–Alzheimer's Disease; SE, standard error.

Hosmer–Lemeshow test: $P = 0.260$.

Nagelkerke's $R^2 = 0.176$.

reason might be that the therapeutic recommendations of the German neurological and psychiatric associations are less known and observed by other physicians treating patients with dementia (e.g. general practitioners). There were controversies about the use of ADDs between general practitioners and specialists (Egidi, 2011). It is also well known that the guideline adherence in health-care institutions is low owing to an insufficient implementation of the recommendations (Grol and Grimshaw, 2003). Therefore, physicians (general practitioners, neurologists, psychiatrists, etc.), patients with dementia, and their caregivers should be educated about risks and benefits of a treatment with ADDs. In addition, the access to guidelines, the willingness to follow them, and barriers in the proper application should be evaluated in further studies. Moreover, the patients' adherence to the medication has to be considered (van den Bussche *et al.*, 2011). Finally, the lack of curative treatments and a high burden on patients with dementia and their caregivers would be arguments for the use of ADDs (Deuschl and Maier, 2016).

According to the results of several placebo-controlled, RCTs, memantine revealed significant effects on the cognitive and functional capacity of patients with moderate to severe AD (Winblad *et al.*, 2007). In addition, in patients with mild-to-moderate AD, a considerable treatment effect of AChE inhibitors was shown (Birks, 2006). Comparable with earlier RCTs, we determined the patients' severity of dementia by means of the MMSE score. Certainly, a distinct demarcation of severity stages is challenging and should be conducted considering all available clinical information on the individual patient. Therefore, the classification used in this study might not always reflect the individual patient's clinical severity stage (Deuschl and Maier, 2016). For example, an explicit differentiation between patients experiencing mild AD and those with mild cognitive deficits is difficult only using the MMSE.

This is important to consider as 39.2% of the participants with mild cognitive deficits (MMSE 27–30) were treated with ADDs. However, earlier clinical trials did not show significant effects of ADDs on disease progression and cognitive capacity in persons experiencing mild cognitive deficits. In a meta-analysis by Russ and Morling (2012), nine RCTs evaluating the treatment effect of AChE inhibitors in persons experiencing mild cognitive impairment (MCI) were included. The authors stated that the included trials did not reveal significant evidence for the effect of AChE inhibitors on the patients' cognitive capacity or on the progression from MCI to dementia. Instead, patients with MCI treated with AChE inhibitors showed significantly more gastrointestinal adverse events such as diarrhea, nausea, and vomiting as well as a higher rate of side effects like muscle spasms, syncope, and insomnia than the control group (Russ and Morling, 2012). These results are similar to an earlier

systematic review of eight RCTs by Raschetti *et al.* (2007) not reporting any significant effect of AChE inhibitors on the conversion from MCI to dementia when compared with the control group. In summary, owing to the lack of evidence for a clinical effect of ADDs and the increased risk of adverse events, ADDs should not be prescribed in persons with MCI.

Moreover, almost 21% of the patients with mild dementia (MMSE 20–26) were treated with memantine. Indeed, earlier RCTs did not reveal significant effects of memantine on outcomes such as cognition and functional capacity in patients with mild AD. In a meta-analysis of three clinical trials by Schneider *et al.* (2011), a total of 431 participants with mild AD according to an MMSE 20–23 were included. Neither for the patients' cognitive capacity nor their ability to perform activities of daily living nor the occurrence of neuropsychiatric symptoms, a significant effect of memantine was shown (Schneider *et al.*, 2011). Regarding the lack of evidence for memantine, this group of patients with mild dementia in our study is supposed to be inappropriately treated.

In contrast, only 33 and 35% of the patients with moderate (MMSE 10–19) and severe AD (MMSE 0–9) were treated with memantine, although a large number of earlier placebo-controlled, randomized studies showed significant effects on the cognitive and functional capacity as well as on the global clinical impression in patients with AD with MMSE scores lower than 20 points (McShane *et al.*, 2006; Winblad *et al.*, 2007). Although we did not evaluate the reasons for the nonuse of memantine in patients with moderate to severe dementia (contraindications, interactions with other drugs, etc.), an under-supply of this patient group with memantine as an effective treatment option is supposed. In this context, it has to be mentioned that the clinical relevance of ADDs is controversially discussed despite the evidence gained from several RCTs. On the one hand, it is argued that most clinical trials did not show large treatment effects for ADDs regarding an improvement of the patients' cognitive and functional capacity (Birks, 2006). In contrast, a so-called therapeutic nihilism in patients, caregivers, and attending physicians can be observed owing to the progressive character of the disease and the lack of curative treatment options. However, because most clinical trials showed significant effects of ADDs, a treatment of patients with AD according to the severity of dementia is recommended by most European guidelines (Deuschl and Maier, 2016).

Overall, 50.4% of the community-dwelling patients with dementia were treated with ADDs compared with only 38.2% of the institutionalized participants (χ^2 -test: $P=0.025$), whereas the multiple regression analysis did not reveal significant differences. Potential reasons for a lower use of ADDs in institutionalized patients can be the patients' age (83.7 ± 7.2 vs. 76.7 ± 8.2 , $P < 0.001$),

lower cognitive capacity (MMSE: 10.9 ± 8.4 vs. 18.8 ± 8.3 , $P < 0.001$), the presence of multiple comorbidities, and polypharmacy bearing the risk of drug–drug interactions (Hoffmann *et al.*, 2011; Wuebbeler *et al.*, 2015). Besides, the frequency of ambulatory consultations by neuropsychiatric physicians is usually lower in institutionalized patients (Jacob *et al.*, 2017).

In bivariate analyses, patients who were treated with ADDs showed depressive symptoms significantly less often compared with those who did not receive ADDs (29.9 vs. 38.4%; χ^2 -test: $P = 0.038$). However, this association did not remain significant in multiple logistic regression analysis. Generally, depressive disorders are common comorbidities in patients experiencing dementia with a prevalence of up to 60% (Enache *et al.*, 2011). Although the effect of ADDs on behavioral and psychological symptoms like agitation and aggressive behavior is controversially discussed, evidence for the effectiveness of ADDs on depression in patients with dementia is lacking (Howard *et al.*, 2007). In addition, antidepressant drugs are often prescribed to treat depressive symptoms in patients with dementia, whereas their use is correlated with an increased hazard of adverse effects such as neurological, cardiac, and vegetative dysfunction. Furthermore, the evidence for a clinically relevant effect of antidepressants on depression in patients with dementia is limited (Farina *et al.*, 2017).

Several limitations have to be considered when interpreting the results of this study. Earlier studies were based on claims data of the statutory health insurance and included a considerable larger population of patients with AD (Hoffmann *et al.*, 2010; Bohlken *et al.*, 2011; van den Bussche *et al.*, 2011). In addition, all 395 patients in this study were consecutively recruited in a regionally restricted area. Therefore, the study sample does not allow for a representative conclusion regarding the prescription prevalence of ADDs in Germany. Besides, a selection bias is probable, because only the patients who were available in the study centers during the study period and willing to participate were included. Data on the drug use were usually evaluated with the help of patients' caregivers. Nevertheless, a recall bias has to be considered in both patients' and their caregivers' data. This can lead to an overestimation or underestimation of ADD utilization in the study period of 3 months before the interview. However, primary data analyses allow for the evaluation of relevant data on patients' clinical status which are not available in claims data from the statutory health insurance.

Conclusion

Our study showed a low prescription rate of ADDs (46.6%) in patients with AD across all severity stages of the disease. Nursing home inhabitants were significantly less frequently treated with ADDs than community-dwelling patients ($P = 0.025$). Deviating from the guideline recommendations,

patients with mild cognitive deficits and mild dementia (MMSE 20–30) were frequently treated with memantine. The multiple logistic regression analysis showed that patients treated by neurologists or psychiatrists and those with mild-to-moderate dementia had a significantly higher chance of receiving ADDs. Potential reasons for the reported inappropriate prescription of ADDs regarding the patients' living situation and the severity of dementia should be evaluated in further studies considering the patients', the caregivers', and the attending physicians' perspectives. In addition, longitudinal studies are required to determine the causative direction of reported associations between the prescription of ADDs and patients' clinical characteristics.

Acknowledgements

The authors thank all participating patients and their caregivers for supporting this study and all the involved colleagues for informing and recruiting the participants and supporting the data assessment.

This study was supported by an unrestricted grant from the Ernst-and-Margot-Faber-Stiftung, Marburg, Germany.

Conflicts of interest

There are no conflicts of interest.

References

- Birks J (2006). Cholinesterase inhibitors for Alzheimer's disease. *Cochrane Database Syst Rev* 25:CD005593.
- Blackler D, Albert MS, Bassett SS, Go RC, Harrell LE, Folstein MF (1994). Reliability and validity of NINCDS-ADRDA criteria for Alzheimer's disease. The National Institute of Mental Health Genetics Initiative. *Arch Neurol* 51: 1198–1204.
- Bohlken J, Selke GW, van den Bussche H (2011). Prescription differences of dementia drugs in urban and rural areas in Germany. *Psychiatr Prax* 38: 232–236.
- Bohlken J, Schulz M, Rapp MA, Bätzing-Feigenbaum J (2015a). Pharmacotherapy of dementia in Germany: results from a nationwide claims database. *Eur Neuropsychopharmacol* 25:2333–2338.
- Bohlken J, Weber S, Rapp MA, Kostev K (2015b). Continuous treatment with antedementia drugs in Germany 2003–2013: a retrospective database analysis. *Int Psychogeriatr* 27:1335–1342.
- Brooks R (1996). EuroQol: the current state of play. *Health Policy* 37:53–72.
- Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J (1994). The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 44:2308–2314.
- Deuschl G, Maier W (2016). S3-Leitlinie Demenzen. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (ed.). Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie [S3 Guideline for Dementia. In: German association of Neurology (ed.). Guidelines for the diagnosis and therapy in neurology]. Available at: <http://www.dgn.org/leitlinien> [Accessed 12 March 2017].
- Egidi G (2011). Psychiatrists, dementia and a well-informed Blogger. *Z Allgeminmed* 3:123–126.
- Enache D, Winblad B, Aarsland D (2011). Depression in dementia: epidemiology, mechanisms, and treatment. *Curr Opin Psychiatry* 24:461–472.
- Farina N, Morrell L, Banerjee S (2017). What is the therapeutic value of antidepressants in dementia? A narrative review. *Int J Geriatr Psychiatry* 32: 32–49.
- Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR (1975). 'Mini-mental state'. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 12:189–198.
- Galasko D, Bennett D, Sano M, Ernesto C, Grundmann M, *et al.* (1997). An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 11:33–39.

- Grol R, Grimshaw J (2003). From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients care. *Lancet* **362**:1225–1230.
- Hoffmann F, van den Bussche H, Glaeske G, Kaduszkiewicz H (2010). Eight-year prescription trends of memantine and cholinesterase inhibitors among persons 65 years and older in Germany. *Int Clin Psychopharmacol* **25**:29–36.
- Hoffmann F, van den Bussche H, Wiese B, Schoen G, Koller D, Eisele M, et al. (2011). Impact of geriatric comorbidity and polypharmacy on cholinesterase inhibitors prescribing in dementia. *BMC Psychiatry* **11**:190.
- Howard RJ, Juszcak E, Ballard CG, Bentham P, Brown RG, Bullock R, et al. (2007). Donepezil for the treatment of agitation in Alzheimer's disease. *N Engl J Med* **357**:1382–1392.
- Howard R, McShane R, Lindesay J, Ritchie C, Baldwin A, Barber R, et al. (2012). Donepezil and memantine for moderate-to-severe Alzheimer's disease. *N Engl J Med* **366**:893–903.
- Huber M, Kölzsch M, Rapp MA, Wulff I, Kalinowski S, Bolbrinker J, et al. (2012). Antipsychotic drugs predominate in pharmacotherapy of nursing home residents with dementia. *Pharmacopsychiatry* **45**:182–188.
- Jacob L, Bohlken J, Kostev K (2017). Prescription patterns and drug costs in German patients with dementia in nursing homes and home-care settings. *Int J Clin Pharmacol Ther* **55**:9–15.
- Joensson L, Eriksdotter Joenhagen M, Kilander L, Soininen H, Hallikainen M, Waldermar G, et al. (2006). Determinants of costs of care for patients with Alzheimer's disease. *Int J Geriatr Psychiatry* **21**:449–459.
- Koller D, Hua T, Bynum JP (2016). Treatment Patterns with Antidementia Drugs in the United States: Medicare Cohort Study. *J Am Geriatr Soc* **64**:1540–1548.
- Logsdon RG, Gibbons LE, McCurry SM, Teri L (2002). Assessing quality of life in older adults with cognitive impairment. *Psychosom Med* **64**:510–519.
- Maxwell CJ, Stock K, Seitz D, Herrmann N (2014). Persistence and adherence with dementia pharmacotherapy: relevance of patient, provider, and system factors. *Can J Psychiatry* **59**:624–631.
- McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N (2006). Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* **19**:CD003154.
- Rapp MA, Majic T, Pluta JP, Mell T, Kalbitzer J, Treusch Y, et al. (2010). Pharmacotherapy of neuropsychiatric symptoms in dementia in nursing homes: a comparison of service provision by psychiatric outpatient clinics and primary care psychiatrists. *Psychiatr Prax* **37**:196–198.
- Raschetti R, Albanese E, Vanacore N, Maggini M (2007). Cholinesterase inhibitors in mild cognitive impairment: a systematic review of randomised trials. *PLoS Med* **4**:e338.
- Reese JP, Hessmann P, Seeberg G, Henkel D, Hirzmann P, Rieke J, et al. (2011). Cost and care of patients with Alzheimer's disease: clinical predictors in German health care settings. *J Alzheimers Dis* **27**:723–736.
- Russ TC, Morling JR (2012). Cholinesterase inhibitors for mild cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev* **12**:CD009132.
- Schneider LS, Dagerman KS, Higgins JP, McShane R (2011). Lack of evidence for the efficacy of memantine in mild Alzheimer disease. *Arch Neurol* **68**:991–998.
- Stoppe G, Pirk O, Haupt M (2005). Treatment of Alzheimer's disease utilising the best available evidence-based medicine – utopia? *Gesundheitswesen* **67**:20–26.
- Taipale H, Tanskanen A, Koponen M, Tolppanen AM, Tiitonen J, Hartikainen S (2014). Antidementia drug use among community-dwelling individuals with Alzheimer's disease in Finland: a nationwide register-based study. *Int Clin Psychopharmacol* **29**:216–223.
- Van den Bussche H, Kaduszkiewicz H, Koller D, Eisele M, Steinmann S, Glaeske G, et al. (2011). Antidementia drug prescription sources and patterns after the diagnosis of dementia in Germany: results of a claims data-based 1-year follow-up. *Int Clin Psychopharmacol* **26**:225–231.
- Winblad B, Wimo A, Engedal K, Soininen H, Verhey F, Waldemar G, et al. (2006). 3-year study of donepezil therapy in Alzheimer's disease: effects of early and continuous therapy. *Dement Geriatr Cogn Disord* **21**:353–363.
- Winblad B, Jones RW, Wirth Y, Stöffler A, Möbius HJ (2007). Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a metaanalysis of randomised clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* **24**:20–27.
- Wucherer D, Eichler T, Kilimann I, Hertel J, Michalowsky B, Thyrian JR, et al. (2015). Antidementia drug treatment in people screened positive for dementia in primary care. *J Alzheimers Dis* **44**:1015–1021.
- Wuebbeler M, Wucherer D, Hertel J, Michalowsky B, Heinrich S, Meyer S, et al. (2015). Antidementia drug treatment in dementia networks in Germany: use rates and factors associated with treatment use. *BMC Health Serv Res* **15**:205.
- Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, et al. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* **17**:37–49.

Modul 8

Antipsychotic treatment of community-dwelling and institutionalised patients with dementia in Germany

Hessmann, Philipp

Dodel, Richard

Baum, Erika

Müller, Matthias

Paschke, Greta

Kis, Bernhard

Zeidler, Jan

Klora, Mike

Reese, Jens-Peter

Balzer-Geldsetzer, Monika

International Journal of Psychiatry in Clinical Practice 2018; 22(3):232-239

<https://doi.org/10.1080/13651501.2017.1414269> (Epub 2017).

Antipsychotic treatment of community-dwelling and institutionalised patients with dementia in Germany

Philipp Hessmann^{a,b}, Richard Dodel^{c,d}, Erika Baum^e, Matthias J. Müller^{f,g}, Greta Paschke^h, Bernhard Kis^a, Jan Zeidler^b, Mike Klora^b, Jens-Peter Reeseⁱ and Monika Balzer-Geldsetzer^{c,d}

^aDepartment of Psychiatry and Psychotherapy, University Medical Center Goettingen, Goettingen, Germany; ^bCenter for Health Economics Research Hannover (CHERH), Leibniz University Hannover, Hannover, Germany; ^cDepartment of Neurology, Philipps-University Marburg, Marburg, Germany; ^dChair of Geriatrics, University Hospital Essen, Geriatric Centre Haus Berge, Contilia GmbH, Essen, Germany; ^eDepartment of General Practice, Philipps-University Marburg, Marburg, Germany; ^fOberberg Clinics Berlin, Berlin, Germany; ^gFaculty of Medicine, Justus-Liebig-University Giessen, Giessen, Germany; ^hPractice for General Medicine, Wiesbaden, Germany; ⁱCoordinating Center for Clinical Trials, Philipps-University Marburg, Marburg, Germany

ABSTRACT

Objective: A restrictive use of antipsychotic drugs in patients with Alzheimer's disease (AD) is recommended due to an increased risk of cerebrovascular events and mortality. We hypothesise that the prescription of antipsychotics is associated with the patients' socio-demographic and clinical status (e.g., dementia severity).

Methods: The prescription of antipsychotics was cross-sectionally evaluated in 272 community-dwelling and 123 institutionalised patients with AD across all severity stages of dementia. The patients' clinical characteristics covered the cognitive status, neuropsychiatric symptoms, daily activities, and quality of life (HrQoL). To determine associations with the use of antipsychotics bivariate and logistic regression analyses were conducted.

Results: Totally, 25% of the patients were treated with antipsychotics, significantly less frequently than nursing home inhabitants (15.1% vs. 45.5%). Severely demented patients (MMSE 0–9) received antipsychotics most often (51.5%). Additionally, multiple regression analyses revealed a higher chance of prescription for participants with depressive symptoms (OR 2.3, 95% CI: 1.019–5.160) and those treated by neuropsychiatric specialists (OR 3.4, 95% CI: 1.408–8.328).

Conclusions: Further longitudinal studies are required to assess the appropriateness of indications for antipsychotics and the reasons for a higher use in nursing home inhabitants and patients with severe dementia and depression.

ARTICLE HISTORY

Received 30 August 2017
Revised 6 November 2017
Accepted 29 November 2017

KEYWORDS

Antipsychotics; dementia; BPSD; nursing home; community-dwelling

Objective

Patients with Alzheimer's disease (AD) often suffer from behavioral and psychological symptoms (BPSD), with a cumulative risk of 90% over the course of the disease (Schulze et al., 2013a). Common symptoms are affective disorders, psychosis, aggressive behaviour, hyperactivity, and euphoria (van der Linde, Denning, Matthews, & Brayne, 2014). BPSD can be triggered by physical symptoms (e.g., pain) or by adverse environmental conditions (e.g., inappropriate communication), which should be considered before the initiation of a medical treatment. Only when psychosocial interventions are not suitable for the treatment of BPSD, a treatment with psychotropic drugs is recommended by the German guideline of dementia (Deuschl & Maier, 2016).

In general, the use of antipsychotics is associated with an increased risk of adverse events (e.g., cardiac, orthostatic, extrapyramidal effects), which has to be particularly considered in patients with dementia (Deuschl & Maier, 2016). Additionally, the use of antipsychotics in patients with dementia is associated with an increased hazard of cognitive decline, a higher mortality and cerebrovascular events (e.g., stroke), which increases even more when typical antipsychotics are used (Kales et al., 2012).

Despite the potential negative effects, antipsychotics are frequently used in dementia patients. Recent European studies evaluated the prescription patterns and predictors of the utilisation of antipsychotics in dementia patients. The majority of earlier evaluations were based on claims data (Barnes et al., 2012; Breining et al., 2017; Jacquin-Piques et al., 2016; Kamble, Chen, Sherer, & Aparasu, 2009; Kleijer et al., 2014; Koponen et al., 2015; Taipale et al., 2014). Only a few studies used primary data to analyse the prescription rate of antipsychotics (Koopmans et al., 2014; van der Spek et al., 2016). Some authors focused on community-dwelling dementia patients (Koopmans et al., 2014; Koponen et al., 2015; Taipale et al., 2014) or persons with dementia living in nursing homes (van der Spek et al., 2016). Further studies included both community-dwelling and institutionalised participants (Breining et al., 2017; Jacquin-Piques et al., 2016).

With regards to Germany, earlier studies determined a high prescription rate of antipsychotics in dementia patients (Booker, Jacob, Bohlken, Rapp, & Kostev, 2016; Rapp et al., 2010; Schulze et al., 2013b). Several claims data analyses of health insurance companies revealed that up to 35% of all dementia patients in Germany receive antipsychotics

(Bohlken, Schulz, Rapp, & Bätzing-Feigenbaum, 2015; Schulze et al., 2013a). Jacob et al. determined a higher prescription of antipsychotics in nursing-home patients compared to community-dwelling patients (Jacob, Bohlken, & Kostev, 2017). Further studies reported varying prescription rates of 10% in community-dwelling patients (Eichler et al., 2015), and up to 52% in dementia patients living in nursing homes (Huber et al., 2012; Majic et al., 2010).

The vast majority of studies on the use of antipsychotics in German dementia patients was based on claims data and was restricted to either community-dwelling or institutionalised patients. Claims data of German health insurance companies contain neither information on the patients' clinical characteristics nor on the severity of dementia (e.g., MMSE score). However, we hypothesise that the prescription of antipsychotics is associated with the patients' clinical status including the cognitive capacity, the ability to perform activities of daily living, the presence of neuropsychiatric symptoms, health-related quality of life (HrQoL), and sociodemographic characteristics (age, gender, living situation, level of care, etc.). Therefore, we conducted bivariate analyses and multiple logistic regression models to determine associations between the prescription of antipsychotics and patients' characteristics.

Methods

Study design

The data collection for this retrospective cross-sectional analysis was conducted in the region of Marburg-Biedenkopf (Hessen, Germany) and was approved by the local ethics committee (Philipps-University Marburg, approval-No. 46/08 and Landesärztekammer Hessen, MC 29/2009). After screening for inclusion criteria, written informed consent was obtained from all patients and their caregivers. If a patient was unable to provide written informed consent, her/his legal guardian decided for or against the patient's participation in the study. The study design was detailed in an earlier publication (Hessmann et al., 2016).

Briefly, 272 community-dwelling patients and 123 patients living in nursing homes were consecutively recruited with their primary caregivers in five study sites from February 2009 until July 2010. Patients suffering from AD across all severity stages of the disease and patients with mild cognitive deficits were included according to the NINCDS-ADRDA diagnostic criteria (Blacker et al., 1994).

Information on the patients' socio-demographic characteristics, clinical status, HrQoL and the utilisation of healthcare resources were assessed in personal interviews. The patients' medical treatment with antipsychotics over a period of three months before the interview was evaluated on the basis of standardised questionnaires, considering the prescribed substance as well as the dosage, the daily intake frequency, and the beginning of the treatment.

Clinical parameters

To evaluate the presence of BPSD in the study population, the Geriatric Depression Scale (GDS) and the Neuropsychiatric Inventory (NPI) were applied. The GDS (range 0–30 points) is a self-administered questionnaire (Yesavage et al., 1982). Depression can be assumed if the respondents score more than 10 points. The NPI evaluates the frequency and severity of ten neuropsychiatric symptoms resulting in the NPI total score (Cummings et al., 1994). This questionnaire was answered by the caregivers of community-dwelling patients only. Additionally, caregivers reported

how stressed they felt by single symptoms, resulting in the NPI distress score. For both scores, higher values indicate a larger extent of neuropsychiatric symptoms and respectively higher distress.

To screen for cognitive dysfunction, the Mini-Mental State Examination (MMSE) (range 0–30 points) was applied (Folstein, Folstein, & McHugh, 1975). In compliance with current German guideline recommendations for the treatment of dementia, participants were organised into four severity groups of dementia according to their MMSE score: no to mild cognitive deficits (27–30 pts.), mild dementia (20–26 pts.), moderate dementia (10–19 pts.) and severe dementia (0–9 pts.) (Deuschl & Maier 2016).

The patients' capability to execute daily activities was evaluated by the Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living questionnaire (ADCS-ADL) (range 0–78 points) (Galasko et al., 1997). Higher scores indicate a higher functional capacity. The questionnaire was proxy-rated by the participants' caregivers and was only applied in community-dwelling patients.

The patients' HrQoL was evaluated by means of the disease-specific Quality of Life-Alzheimer's Disease questionnaire (QoL-AD) with a minimum score of 13 and a maximum score of 52 points (Logsdon, Gibbons, McCurry, & Teri, 2002). Additionally, the patients' health status was assessed by the generic EuroQol Instrument consisting of the EQ-5D (EQ-5D index range – 0.205–0.999) and a visual analogue scale (EQ VAS) (range 0–100 points) (Brooks 1996). For both questionnaires, higher scores indicate a higher HrQoL. Patients' HrQoL was self-rated by the patients and proxy-rated by the primary caregiver and applied in community-dwelling as well as in institutionalised patients.

Statistical analysis

The data were entered into a FileMakerPro 9.0 database (FileMaker Inc., Santa Clara, CA). Antipsychotics were determined according to the Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC codes) by the World Health Organisation (WHO). Antipsychotics were evaluated according to the following ATC codes: N05AA, N05AB, N05AC, N05AD, N05AE, N05AF, N05AG, N05AH, N05AL, N05AN, and N05AX. Statistical analyses were performed using Microsoft Office Excel 2003 (Microsoft Corporation, Redmond) and SPSS Version 22.0 (IBM SPSS Statistics, Armonk, NY).

Data on the prescription rate of antipsychotics, patients' socio-demographic and clinical status, and HrQoL are presented as total numbers of cases and percentages or as means with standard deviation (SD), median, minimum and maximum. The distribution of dependent variables was determined using the Kolmogorov–Smirnov test. To analyse differences of relative prescription frequencies between certain groups, Chi-square test was used. Due the non-normal distribution of the dependent variables, non-parametric tests were used to analyse associations between the prescription of antipsychotics and the patients' socio-demographic and clinical characteristics. Therefore, Mann–Whitney U-test was applied for the comparison between two independent groups and the Kruskal–Wallis test was used for the comparison of more than two independent groups. A significance level of $\alpha = 0.05$ was determined.

Finally, multiple logistic regression analyses were conducted to evaluate associations between the prescription of antipsychotics as a binary outcome variable and the patients' socio-demographic and clinical characteristics as independent variables. After controlling for multicollinearity, the following variables were included according to their clinical relevance and significant results in the

bivariate analyses: age, gender (female, male), living situation (community-dwelling, nursing home), treatment by neuropsychiatric specialists (yes, no), health insurance (statutory, private), level of care (three categories), disease severity (MMSE: four categories), presence of depression (GDS score) and HrQoL (self-reported and proxy-rated EQ-5D index). The NPI and the ADCS-ADL were only applied in community-dwelling patients. Therefore, both questionnaires were excluded from the multiple regression analyses. We determined crude and adjusted odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95% CI) and the Hosmer–Lemeshow test was used to assess goodness of fit for the logistic regression.

Results

A total of 97 patients (24.6%) were treated with at least one antipsychotic drug. Thereof, 24 patients (24.7%) received a combined pharmacotherapy with two antipsychotics and further four patients (4.1%) were treated with a combination of three antipsychotic drugs. The most common used antipsychotics were: quetiapine (54.6%, $n = 53$), risperidone (25.8%, $n = 25$), amisulpride (20.6%, $n = 20$), tiapride (20.6%, $n = 20$), pipamperone (14.4%, $n = 14$) and melperone (9.3%, $n = 9$). Finally, haloperidol was prescribed in five patients (5.2%), and two patients received clozapine (2.1%).

Table 1 shows the socio-demographic and clinical characteristics of participants treated with antipsychotic drugs compared to those not medicated with antipsychotics. Patients treated with antipsychotics were considerably older. The majority of our study's participants not in need of professional care were not receiving antipsychotics. In contrast, significantly more patients at care level I, II or III were treated with antipsychotics, with the highest proportion among patients at care level II (50.0%, $n = 37$).

Most people receiving antipsychotics were living in nursing homes. Totally, 45.5% ($n = 56$) of the nursing home patients were treated with antipsychotics compared to only 15.1% ($n = 41$) of the community-dwelling participants (Table 1). Figure 1 shows the prescription rate of the six most often used antipsychotics with regard to the patients' living situation. Thereof, quetiapine, risperidone, tiapride and melperone were more frequently prescribed in nursing home inhabitants. However, the prescription of pipamperone was similar in both groups and amisulpride was more often used by community-dwelling participants.

Table 1 also demonstrates that the prescription of antipsychotics was associated with the severity of dementia as measured with the MMSE ($p < .001$), showing a continuous increase with decreasing cognitive function. Among participants with MMSE 27–30 only one participant (2.0%) was treated with antipsychotics, whereas almost half of the patients with severe AD (MMSE 0–9) (45.9%, $n = 50$) were prescribed antipsychotics compared to 26.7% ($n = 28$) and 13.8% ($n = 18$) of participants with mild to moderate dementia (MMSE 10–19 and 20–26).

As depicted in Table 2, patients medicated with antipsychotics scored higher in the NPI total score implying that the frequency and severity of neuropsychiatric symptoms were significantly more pronounced in this group. Additionally, caregivers of patients treated with antipsychotics reported considerably higher distress due to the patients' neuropsychiatric symptoms. Patients receiving antipsychotic drugs scored higher in the single domains of the NPI (Single Score), resulting from the frequency and severity of each symptom. Nevertheless, only the score for agitation was significantly higher in patients treated with antipsychotics compared to those not receiving antipsychotics (Mann–Whitney U -test: $p = .008$) (Table 2).

Table 1. Socio-demographic parameters and severity of dementia in patients treated with antipsychotic drugs and those not treated with antipsychotic drugs.

	Antipsychotic drugs	No antipsychotic drugs	<i>p</i> value
Total	97 (24.6)	298 (75.4)	
Gender, <i>n</i> (%)			$p = .606$
Female	64 (23.8)	205 (76.2)	
Male	33 (26.2)	93 (73.8)	
Age			$p = .008$
Mean \pm SD	80.8 \pm 8.4	78.2 \pm 8.6	
Median (range)	81.0 (52–96)	79.0 (46–97)	
Living situation, <i>n</i> (%)			$p < .001$
Community-dwelling	41 (15.1)	231 (84.9)	
Nursing home	56 (45.5)	67 (54.5)	
Health insurance, <i>n</i> (%)			$p = .501$
Statutory	87 (26.3)	244 (73.7)	
Private	9 (32.1)	19 (67.9)	
Care level, <i>n</i> (%)			$p < .001$
None	16 (8.7)	168 (91.3)	
Level I	31 (29.8)	73 (70.2)	
Level II	37 (50.0)	37 (50.0)	
Level III	13 (39.4)	20 (60.6)	
Disease duration (years)			$p = .058$
Mean \pm SD	5.3 \pm 4.0	4.5 \pm 4.0	
Median (range)	4.5 (0–19)	3.0 (0–24)	
MMSE			$p < .001$
Mean \pm SD	10.7 \pm 8.3	17.9 \pm 8.7	
Median (range)	9.0 (0–29)	20.0 (0–30)	
MMSE, <i>n</i> (%)			$p < .001$
27–30 pts.	1 (2.0)	50 (98.0)	
20–26 pts.	18 (13.8)	112 (86.2)	
10–19 pts.	28 (26.7)	77 (73.3)	
0–9 pts.	50 (45.9)	59 (54.1)	

SD: standard deviation. MMSE: Mini-Mental State Examination. *p* values based on Chi-square test or Mann–Whitney U -test.

As shown in Figure 2, the following neuropsychiatric symptoms were reported among the community-dwelling participants according to the NPI: depression 39.0% ($n = 106$), apathy 37.9% ($n = 103$), agitation 31.6% ($n = 86$), irritability 29.0% ($n = 79$), anxiety 28.3% ($n = 77$), motor disturbance 19.5% ($n = 53$), delusions 15.8% ($n = 43$), disinhibition 13.2% ($n = 36$), hallucinations 10.7% ($n = 29$) and euphoria 8.1% ($n = 22$). Additionally, Figure 2 illustrates the prescription rates of antipsychotics if the respective neuropsychiatric symptoms were reported. With regard to the single symptoms, the prescription rates were: 21.7% for depression ($n = 23$), 24.3% for apathy ($n = 25$), 25.6% for agitation ($n = 22$), 24.1% for irritability ($n = 19$), 23.4% for anxiety ($n = 18$), 28.3% for motor disturbance ($n = 15$), 23.3% for delusions ($n = 10$), 30.6% for disinhibition ($n = 11$), 31.0% for hallucinations ($n = 9$), and 18.2% for euphoria ($n = 4$).

In total, 136 patients (34.4% of the study sample) suffered from depressive symptoms as indicated by a GDS score ≥ 11 points. Notably, the GDS was not filled in by 93 participants (23.5% of the study population). Among the participants suffering from depression, considerably more patients were treated with antipsychotics compared to patients without depression (24.6%, $n = 33$ vs. 17.5%, $n = 29$; Chi-square test: $p < .001$). Additionally, patients treated with antipsychotics were significantly more impaired in their ability to perform daily activities according to the results of the ADCS-ADL (24.3 \pm 19.4 (median: 21.0) vs. 45.0 \pm 22.0 (median: 47.5); Mann–Whitney U -test: $p < .001$). Moreover, the proxy-reported HrQoL of patients treated with antipsychotics was significantly lower as measured with the QoL-AD (20.5 \pm 6.0 (median: 20.0) vs. 25.7 \pm 7.0 (median: 25.0); Mann–Whitney U -test: $p < .001$), the EQ-5D index (0.273 \pm 0.320 (median: 0.197) vs. 0.523 \pm 0.358 (median: 0.701); Mann–Whitney U -test: $p < .001$), and the EQ VAS (41.4 \pm 23.4 (median: 40.0) vs. 51.5 \pm 22.2 (median: 50.0); Mann–Whitney U -test: $p < .001$). The proxy-rated HrQoL (as

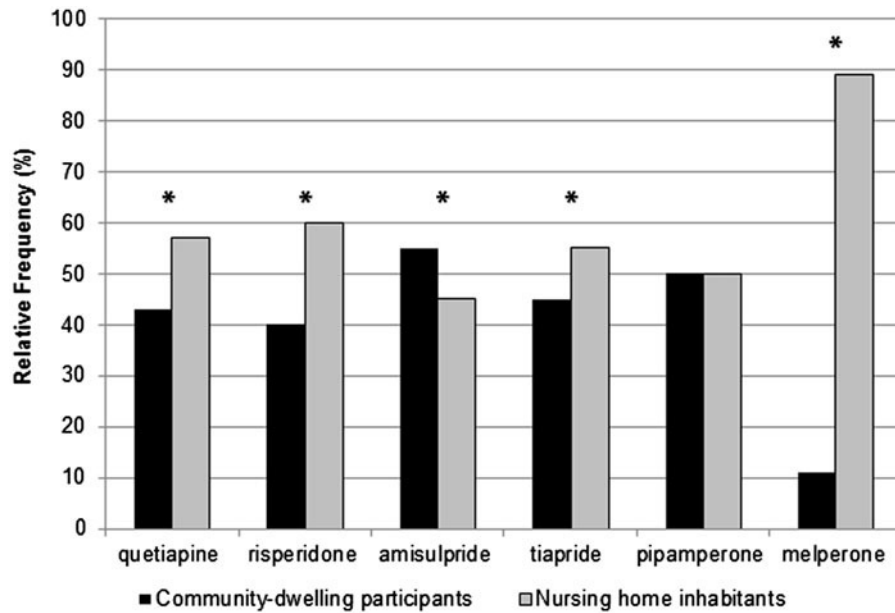


Figure 1. Prescription rates of the most used antipsychotics according to the patients' living situation (community-dwelling vs. nursing home). * $p < .005$ according to the Chi-square test.

Table 2. Dementia patients' neuropsychiatric symptomatology depending on the use of antipsychotic drugs.

	Antipsychotic drugs	No antipsychotic drugs	<i>p</i> value
NPI total score			<i>p</i> = .006
Mean \pm SD	23.3 \pm 16.0	15.5 \pm 14.0	
Median (range)	20.5 (2–59)	11.5 (1–65)	
NPI distress score			<i>p</i> = .012
Mean \pm SD	12.5 \pm 8.1	8.7 \pm 6.8	
Median (range)	12.0 (2–28)	7.0 (0–28)	
Delusions (NPI)			<i>p</i> = .491
Mean \pm SD	3.5 \pm 2.8	4.0 \pm 2.4	
Median (range)	3.0 (1–9)	3.0 (1–9)	
Hallucinations (NPI)			<i>p</i> = .150
Mean \pm SD	6.0 \pm 4.9	2.7 \pm 3.4	
Median (range)	6.0 (0–15)	2.0 (0–12)	
Agitation (NPI)			<i>p</i> = .008
Mean \pm SD	5.9 \pm 2.9	4.1 \pm 2.4	
Median (range)	6.0 (2–12)	3.5 (1–9)	
Depression (NPI)			<i>p</i> = .116
Mean \pm SD	4.8 \pm 2.8	4.1 \pm 3.1	
Median (range)	4.0 (1–12)	3.0 (1–12)	
Anxiety (NPI)			<i>p</i> = .238
Mean \pm SD	5.4 \pm 3.0	4.5 \pm 2.9	
Median (range)	6.0 (1–12)	4.0 (1–12)	
Euphoria (NPI)			<i>p</i> = .211
Mean \pm SD	4.7 \pm 4.3	1.9 \pm 1.1	
Median (range)	4.0 (1–12)	1.5 (1–4)	
Apathy (NPI)			<i>p</i> = .551
Mean \pm SD	6.2 \pm 2.7	5.9 \pm 3.3	
Median (range)	6.0 (2–12)	6.0 (1–12)	
Disinhibition (NPI)			<i>p</i> = .199
Mean \pm SD	5.3 \pm 3.7	3.6 \pm 2.7	
Median (range)	6.0 (1–12)	3.0 (1–9)	
Irritability (NPI)			<i>p</i> = .231
Mean \pm SD	5.1 \pm 3.3	4.1 \pm 2.5	
Median (range)	5.0 (1–12)	4.0 (1–12)	
Motor disturbance (NPI)			<i>p</i> = .186
Mean \pm SD	7.2 \pm 3.1	6.0 \pm 3.4	
Median (range)	6.0 (2–12)	6.0 (1–12)	

SD: standard deviation; NPI: Neuropsychiatric Inventory. *p*-values based on Mann-Whitney *U*-test.

measured by the EuroQoL - Instrument and the QoL-AD) was significantly lower in patients treated with antipsychotics compared to those not receiving an antipsychotic medication.

The multiple regression analysis could explain about 34.7% of the variance and indicated that community-dwelling patients received antipsychotic drugs significantly less often than nursing

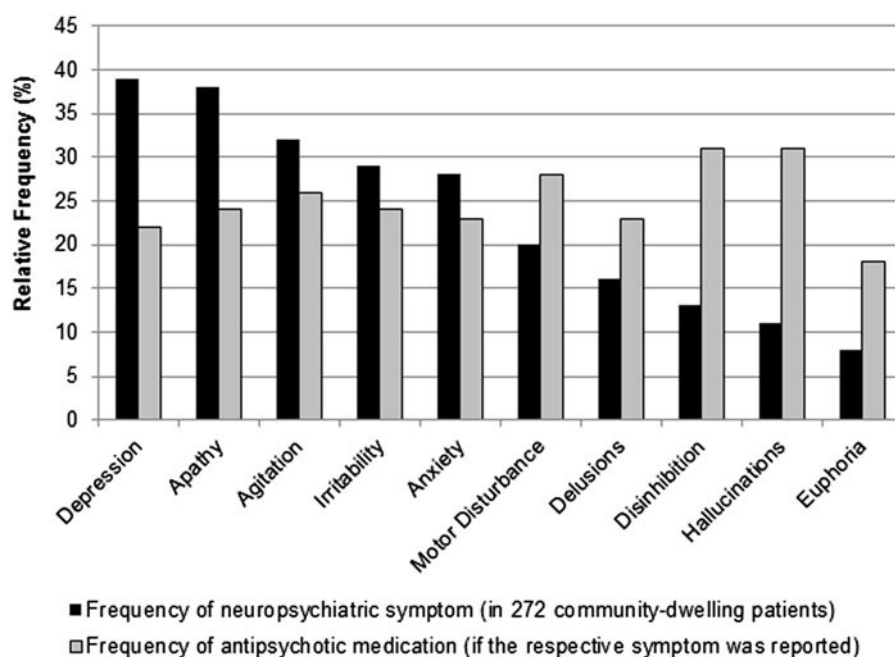


Figure 2. Frequency of neuropsychiatric symptoms in community-dwelling patients according to the NPI compared to the prescription rate of antipsychotics in case the respective symptom was reported.

Table 3. Logistic regression analysis of correlations between the patients' socio-demographic and clinical status and the use of antipsychotic drugs.

Variable	Regression coefficient (Log odds ratio)	Standard error	Odds ratio	95%-Odds ratio confidence interval	<i>p</i> value
Age	-0.004	0.026	0.996	0.946-1.048	.867
Gender					
Female					
Male	-0.048	0.402	0.953	0.433-2.096	.905
Living situation					
Nursing home					
Community-dwelling	-1.822	0.462	0.162	0.065-0.400	<.001
Outpatient treatment					
No specialist					
Neuropsychiatric specialist	1.231	0.453	3.424	1.408-8.328	.007
Health insurance					
Private					
Statutory	0.129	0.801	1.137	0.237-5.468	.872
Care level					
None (Reference)					
Level I	-0.104	0.485	0.901	0.348-2.331	.830
Level II or III	-0.376	0.635	0.687	0.198-2.381	.553
GDS					
No depression					
Probable depression	0.830	0.414	2.293	1.019-5.160	.045
MMSE (points)					
27-30 (Reference)					
20-26	1.610	1.071	5.003	0.613-40.842	.133
10-19	2.144	1.100	8.532	0.987-73.749	.051
0-9	2.737	1.144	15.434	1.641-145.198	.017
EQ-5D index (self-report)	1.275	0.683	3.580	0.938-13.668	.062
EQ-5D index (proxy-report)	-0.780	0.622	0.458	0.135-1.551	.210

EQ-5D: EuroQol-5 Dimensions; GDS: Geriatric Depression Scale; MMSE: Mini-Mental State Examination. Hosmer-Lemeshow-test: $p = .872$. Nagelkerkes $R^2 = 0.347$.

home inhabitants (OR 0.2, 95% CI: 0.065-0.400). Additionally, participants treated by neurologists or psychiatrists had a 3.4-fold higher chance of receiving antipsychotics (95% CI: 1.408-8.328). The presence of depressive symptoms was also significantly associated with the prescription of antipsychotics (OR 2.3, 95% CI: 1.019-5.160). Finally, the use of antipsychotic drugs was considerably higher in patients with severe dementia (MMSE 0-9) compared to participants with mild cognitive deficits (MMSE 27-30) (OR 15.4, 95% CI: 1.642-145.198) (Table 3).

Conclusions

The use of antipsychotic drugs in dementia patients is associated with an increased risk of adverse events such as cerebrovascular events, drug-drug interactions in case of polypharmacy, and an elevated hazard of mortality (Kales et al., 2012; O'Brien et al., 2017). Therefore, the German guideline for the diagnosis and treatment of dementia recommends a restricted use of antipsychotics in patients suffering from dementia (Deuschl & Maier,

2016). Especially, the combined treatment with two and more antipsychotics further increases the risk of side-effects in dementia patients. Therefore, we suggest implementing strategies to improve the knowledge of alternative therapies of BPSD in dementia. For example, continuous audits in outpatient and inpatient healthcare facilities might be helpful to reduce the use of antipsychotics in patients with dementia.

In our study, about 25% of the patients were treated with at least one antipsychotic drug. Similar prescription rates of antipsychotics in German dementia patients are known from earlier studies. Our findings are in line with a claims data analysis by Schulze et al., determining a prescription rate of about 25% in 1848 incident dementia patients and a higher chance for institutionalised patients to be medicated (Schulze et al. 2013a). Another claims data analysis by Schulze et al., showed a prescription rate of 35% in dementia patients for the year 2004 and a slightly lower rate of 32% in 2009 (Schulze et al., 2013b). A study by Bohlken et al., based on health insurance claims data, included data of more than one million dementia patients. The authors determined a prescription rate of 35% in 2011, controlling for patients' gender, age, dementia diagnosis, living area (urban or rural) and physicians' role (general practitioner or neuropsychiatric specialist) (Bohlken et al., 2015).

The prescription rates of antipsychotics in other European countries were also comparable to our findings. Koponen et al. showed that 32.8% of 6,087 dementia patients with AD in Finland were treated with antipsychotics (Koponen et al., 2015). Another Finnish study among community-dwelling patients with AD reported a prescription rate of 18% to 20% (Taipale et al., 2014). A Dutch study by Koopmans et al. found that 17.3% of 196 community-dwelling dementia patients, all of them younger than 65 years, were treated with antipsychotics (Koopmans et al., 2014). A cohort study by Breining et al. in community-dwelling and institutionalised patients determined a prescription rate of 15.5% in France (Breining et al., 2017). Another French database analysis stated a similar prescription frequency of 16.1% with a higher rate among nursing home inhabitants (Jacquin-Piques et al., 2016). However, the evaluations differ in sample size, the study design (primary data analyses vs. database studies) and type of patients (e.g., community-dwelling vs. nursing home inhabitants).

Our study showed that significantly less community-dwelling participants were treated with antipsychotics compared to nursing home patients (15% vs. 46% and OR 0.162, 95% CI: 0.065–0.400). These results are similar to a recent study by Thürmann et al., which showed that more than 40% of the dementia patients living in German nursing homes were treated with at least one antipsychotic drug in the long term (Thürmann 2017). In a study by Majic et al., 52% of the patients living in German nursing homes were treated with antipsychotics (Majic et al., 2010). Van der Spek et al. evaluated the appropriate use of psychotropic drugs in Dutch nursing home patients with dementia. The authors showed that in 36% of the cases no appropriate indication for the medication was found and recommended the implementation of tools to evaluate the appropriateness of psychotropic drugs used (van der Spek et al., 2016). Kleijer et al. found that 31% of the dementia patients in Dutch nursing homes were treated with antipsychotics. The authors indicated that the use of antipsychotics depends on the sort of institution with a higher rate in large nursing homes, located in urban areas with less staff available and providing less personal care (Kleijer et al., 2014). To assess the appropriateness of the prescription of antipsychotics in German nursing homes, the evaluation of individual indications is required. Therefore, we suggest evaluating

the presence of psychiatric comorbidities and neuropsychiatric symptoms (e.g., by means of the NPI) to estimate overutilisation or underutilisation of antipsychotics. Additionally, certain environmental factors such as size, location, and staffing of the institution as well as qualification of the personnel in nursing homes should be considered in further studies.

In our study, patients with severe AD (MMSE 0–9) had a higher chance of receiving antipsychotics (OR 15.4, 95% CI: 1.641–145.198). Earlier studies showed that the risk to develop neuropsychiatric symptoms such as agitation, restlessness, apathy and depression increases with the severity of dementia (Gruber-Baldini, Boustani, Sloane, & Zimmerman, 2004). Majic et al. reported a prevalence of neuropsychiatric symptoms of more than 90% among institutionalised dementia patients (Majic et al., 2010). However, in our study, patients with MMSE 0–9 showed a significantly higher NPI total score (22.6 ± 15.7 , median: 17 pts.) compared to the other patients: MMSE 10–19 (20.4 ± 15.0 , median: 16 pts.), MMSE 20–26 (13.0 ± 12.3 , median: 9 pts.) and MMSE 27–30 (15.6 ± 16.6 , median: 11 pts.) (Kruskal–Wallis test: $p = .002$). Additionally, the highest proportion of institutionalised patients was found among patients with MMSE 0–9 (57.8%) compared to 35.2% (MMSE 10–19), 15.4% (MMSE 20–26) and 5.9% (MMSE 27–30) (Chi-square test: $p < .001$). These findings could partly contribute to the relatively high prescription rate among severely demented patients.

In our study, patients treated by neurologists or psychiatrists had a significantly higher chance of receiving antipsychotics (OR 3.4, 95% CI: 1.408–8.328). These findings are in line with a primary data analysis by Eichler et al., indicating that the use of antipsychotics seems to be associated with the healthcare setting. The authors showed a prescription rate of only 10% in 243 community-dwelling patients, but the treatment by a neuropsychiatric specialist significantly increased the chance of receiving antipsychotics (Eichler et al., 2015). In contrast, a cross-sectional study by Rapp et al. including 304 institutionalised dementia patients showed that those treated in outpatient clinics at psychiatric hospitals received less antipsychotics than patients treated by primary care specialists (Rapp et al., 2010).

Our findings suggest that the adherence to the German guideline with regards to the pharmacotherapy with antipsychotics is inappropriate. However, our study does not contain information on the individual reasons for the prescription of antipsychotics. Potentially, in some patients, antipsychotics were initially prescribed due to a pre-existing psychiatric disease such as schizophrenia or other psychotic disorders and were continued over the study period. On the other hand, it is well known that behavioural and psychological symptoms of dementia frequently occur during the course of dementia leading to a high prescription rate of antipsychotics (Majic et al., 2010; Rapp et al., 2010). Booker et al. evaluated the long-term use of antipsychotics in German dementia patients between 2009 and 2013 after the initial treatment. The authors showed that the antipsychotic treatment was continued in about 55% of the institutionalised patients and in about 64% of the community-dwelling participants after two years of follow-up (Booker et al., 2016). However, the use of antipsychotics can become necessary in emergency situations such as aggressive behaviour or acute psychotic symptoms. Nevertheless, an appropriate diagnostic of the aetiology of BPSD is essential and the primary application of non-pharmacological measures such as psychosocial interventions has to be considered.

Additionally, patients treated with antipsychotics were more impaired in their ability to perform daily activities (ADCS-ADL), showed a lower proxy-reported HrQoL (QoL-AD and EuroQoL

Instrument) and a larger extent of neuropsychiatric symptoms (GDS and NPI). Patients with depression had a 2.3-fold higher chance of receiving antipsychotics (95% CI: 1.019–5.160). Yet, due to the cross-sectional study design the association between the use of antipsychotics and the patients' clinical status can only be interpreted descriptively and the causative direction of associations remains unclear. The current practice of prescribing antipsychotics in dementia patients requires strategies to reduce the treatment with antipsychotics, which are lacking evidence for effects on BPSD (e.g., by routine audit approaches in the healthcare institutions). Additionally, further randomised controlled trials are required to evaluate the benefit of certain psychotropic drugs for the treatment of specific neuropsychiatric symptoms. Also, the evaluation and application of non-pharmacological therapies of BPSD provides an opportunity to improve the quality of care for dementia patients.

Finally, the interpretation of the study results has to be conducted in consideration of several limitations. The participants were included based on clinical diagnostic criteria only (NINCDS-ADRDA), but a further validation of the diagnosis was not performed. Therefore, the inclusion of patients with dementia other than AD cannot be fully excluded. All participants were recruited from a rural and regionally restricted area of Germany. The inclusion of participants was not randomly conducted and a selection bias is probable. Compared to earlier studies based on claims data, our study sample was relatively small (Breining et al., 2017; Jacquin-Piques et al., 2016; Kleijer et al., 2014; Koponen et al., 2015). Therefore, a representative conclusion concerning the use of antipsychotics in other regions of Germany is limited. Additionally, we used a retrospective cross-sectional study design and data on the prescription of antipsychotics were assessed in a personal interview by means of standardised questionnaires. Thus, a recall bias is probable, potentially leading to biased information on the prescription of antipsychotics.

In conclusion, we present primary data on the prescription of antipsychotics in community-dwelling and institutionalised patients with AD across all severity stages of the disease living in Germany. In contrast to earlier studies based on health insurance claims data or further aggregated databases, we assessed in very detail the patients' clinical status by means of valid and reliable questionnaires in personal interviews. We suppose that determining potential clinical predictors of the prescription of antipsychotics is beneficial for all clinicians involved in the daily care for patients with AD (e.g., general practitioners, neurologists, psychiatrists). Thus, bivariate analyses revealed a significant association between the prescription of antipsychotics and the patients' cognitive capacity (MMSE), the presence of certain neuropsychiatric symptoms such as agitation, as well as the frequency and severity of behavioural and psychological symptoms in general (NPI total score). Totally, one quarter of the patients in this study were treated with antipsychotics with a significantly higher rate among institutionalised and severely demented patients, patients with depressive symptoms, and those treated by neurologists or psychiatrists as shown in multiple logistic regression analysis. However, further research is necessary to evaluate the appropriateness of indications for the use of antipsychotics. Additionally, the use of non-pharmacological measures, such as psychosocial interventions, should be evaluated and intensified in line with current guideline recommendations. To our best knowledge, this is the first primary data analysis in Germany assessing the association between the prescription of antipsychotics and dementia patients' socio-demographic and clinical characteristics in different healthcare settings.

Acknowledgements

The authors would like to thank all participating patients and their caregivers for supporting this study and all the involved colleagues for informing and recruiting the participants and supporting the data assessment. We particularly would like to thank Dr. Dajana Henkel, Dr. Jürgen Rieke, Vanessa Dempsey and Johanna Dörr.

Disclosure statement

All authors declared no conflict of interest with respect to the content of the article. The sponsor was not involved in the formulation of research questions, the choice of study design, the data collection, the data analysis or the decision to publish.

Funding

This study was supported by an unrestricted grant from the Ernst- and-Margot-Faber-Stiftung, Marburg, Germany.

References

- Blacker, D., Albert, M. S., Bassett, S. S., Go, R. C., Harrell, L. E., & Folstein, M. F. (1994). Reliability and validity of NINCDS-ADRDA criteria for Alzheimer's disease. The national institute of mental health genetics initiative. *Archives of Neurology*, *51*, 1198–1204.
- Barnes, T. R., Banerjee, S., Collins, N., Treloar, A., McIntyre, S. M., & Paton, C. (2012). Antipsychotics in dementia: prevalence and quality of antipsychotic drug prescribing in UK mental health services. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, *201*, 221–226.
- Bohlken, J., Schulz, M., Rapp, M. A., & Bätzing-Feigenbaum, J. (2015). Pharmacotherapy of dementia in Germany: results from a nationwide claims database. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *25*, 2333–2338.
- Booker, A., Jacob, L., Bohlken, J., Rapp, M., & Kostev, K. (2016). Persistence with antipsychotics in dementia patients in Germany. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, *54*, 835–840.
- Breining, A., Bonnet-Zamponi, D., Zerah, L., Micheneau, C., Riolacci-Dhoyen, N., Chan-Chee, C., ... Leperre-Desplanques, A. (2017). Exposure to psychotropics in the French older population living with dementia: a nationwide population-based study. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *32*, 750–760.
- Brooks, R. (1996). EuroQol: the current state of play. *Health Policy (Amsterdam, the Netherlands)*, *37*, 53–72.
- Cummings, J. L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D. A., & Gornbein, J. (1994). The neuropsychiatric inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, *44*, 2308–2314.
- Deuschl, G., & Maier, W. (2016). S3-Leitlinie Demenzen. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (edt.) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Retrieved from <http://www.dgn.org/leitlinien>, last updated January 24, 2016 (accessed on August 26, 2017).
- Eichler, T., Wucherer, D., Thyrian, J. R., Kilimann, I., Hertel, J., Michalowsky, B., ... Hoffmann, W. (2015). Antipsychotic drug treatment in ambulatory dementia care: prevalence and correlates. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, *43*, 1303–1311.
- Folstein, M. F., Folstein, S. E., & McHugh, P. R. (1975). "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of

- patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12, 189–198.
- Galasko, D., Bennett, D., Sano, M., Ernesto, C., Thomas, R., Grundman, M., & Ferris, S. (1997). An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Disease Associated Disorder*, 11, 33–39.
- Gruber-Baldini, A. L., Boustani, M., Sloane, P. D., & Zimmerman, S. (2004). Behavioral symptoms in residential care/assisted living facilities: prevalence, risk factors, and medication management. *Journal of the American Geriatrics Society*, 52, 1610–1617.
- Hessmann, P., Seeberg, G., Reese, J. P., Dams, J., Baum, E., Müller, M. J., ... Balzer-Geldsetzer, M. (2016). Health-related quality of life in patients with Alzheimer's disease in different German health care settings. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD*, 51, 545–561.
- Huber, M., Kölzsch, M., Rapp, M. A., Wulff, I., Kalinowski, S., Bolbrinker, J., ... Kreuz, R. (2012). Antipsychotic drugs predominate in pharmacotherapy of nursing home residents with dementia. *Pharmacopsychiatry*, 45, 182–188.
- Jacob, L., Bohlken, J., & Kostev, K. (2017). Prescription patterns and drug costs in German patients with dementia in nursing homes and home-care settings. *International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 55, 9–15.
- Jacquín-Piques, A., Sacco, G., Tavassoli, N., Rouaud, O., Bejot, Y., Giroud, M., ... Bonin-Guillaume, S. (2016). Psychotropic drug prescription in patients with dementia: nursing home residents versus patients living at home. *Journal of Alzheimer's Disease*, 49, 671–680.
- Kales, H. C., Kim, H. M., Zivin, K., Valenstein, M., Seyfried, L. S., Chiang, C., ... Blow, F. C. (2012). Risk of mortality among individual antipsychotics in patients with dementia. *The American Journal of Psychiatry*, 169, 71–79.
- Kamble, P., Chen, H., Sherer, J. T., & Aparasu, R. R. (2009). Use of antipsychotics among elderly nursing home residents with dementia in the US: an analysis of national survey data. *Drugs and Aging*, 26, 483–492.
- Kleijer, B. C., van Marum, R. J., Frijters, D. H., Jansen, P. A., Ribbe, M. W., Egberts, A. C., & Heerdink, E. R. (2014). Variability between nursing homes in prevalence of antipsychotic use in patients with dementia. *International Psychogeriatrics*, 26, 363–371.
- Koopmans, R. T., Reinders, R., van Vliet, D., Verhey, F. R., de Vugt, M. E., Bor, H., & Bakker, C. (2014). Prevalence and correlates of psychotropic drug use in community-dwelling people with young-onset dementia: the NeedYD-study. *International Psychogeriatrics*, 26, 1983–1989.
- Koponen, M., Tolppanen, A. M., Taipale, H., Tanskanen, A., Tiihonen, J., Johnell, K., ... Hartikainen, S. (2015). Incidence of antipsychotic use in relation to diagnosis of Alzheimer's disease among community-dwelling persons. *The British Journal of Psychiatry: The Journal of Mental Science*, 207, 444–449.
- Logsdon, R. G., Gibbons, L. E., McCurry, S. M., & Teri, L. (2002). Assessing quality of life in older adults with cognitive impairment. *Psychosomatic Medicine*, 64, 510–519.
- Majic, T., Pluta, J. P., Mell, T., Aichberger, M. C., Treusch, Y., Gutzmann, H., ... Rapp, M. A. (2010). The pharmacotherapy of neuropsychiatric symptoms of dementia: a cross-sectional study in 18 homes for the elderly in Berlin. *Deutsches Arzteblatt International*, 107, 320–327.
- O'Brien, P. L., Cummings, N., & Mark, T. L. (2017). Off-label prescribing of psychotropic medication, 2005–2013: an examination of potential influences. *Psychiatric Services*, 68, 549–558.
- Rapp, M. A., Majic, T., Pluta, J. P., Mell, T., Kalbitzer, J., Treusch, Y., ... Gutzmann, H. (2010). Pharmacotherapy of neuropsychiatric symptoms in dementia in nursing homes: a comparison of service provision by psychiatric outpatient clinics and primary care psychiatrists. *Psychiatrische Praxis*, 37, 196–198.
- Schulze, J., Glaeske, G., van den Bussche, H., Kaduszkiewicz, H., Koller, D., Wiese, B., & Hoffmann, F. (2013a). Prescribing of antipsychotic drugs in patients with dementia: a comparison with age-matched and sex-matched non-demented controls. *Pharmacoepidemiology Drug Safety*, 22, 1308–1316.
- Schulze, J., van den Bussche, H., Glaeske, G., Kaduszkiewicz, H., Wiese, B., & Hoffmann, F. (2013b). Impact of safety warnings on antipsychotic prescriptions in dementia: nothing has changed but the years and the substances. *European Neuropsychopharmacology*, 23, 1034–1042.
- Taipale, H., Koponen, M., Tanskanen, A., Tolppanen, A. M., Tiihonen, J., & Hartikainen, S. (2014). High prevalence of psychotropic drug use among persons with and without Alzheimer's disease in Finnish nationwide cohort. *European Neuropsychopharmacology: The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, 24, 1729–1737.
- Thürmann, P. A. 2017. Einsatz von Psychopharmaka bei Pflegebedürftigen. In K. Jacobs, A. Kuhlmeier, S. Gresz, J. Klauber, & A. Schwinger (Eds.), *Pflege-Report 2017. Schwerpunkt: Die Versorgung der Pflegebedürftigen* (pp. 119–130). Stuttgart (Germany): Schattauer.
- van der Linde, R. M., Dening, T., Matthews, F. E., & Brayne, C. (2014). Grouping of behavioural and psychological symptoms of dementia. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 29, 562–568.
- van der Spek, K., Gerritsen, D. L., Smalbrugge, M., Nelissen-Vrancken, M. H., Wetzels, R. B., Smeets, C. H., ... Koopmans, R. T. (2016). Only 10% of the psychotropic drug use for neuropsychiatric symptoms in patients with dementia is fully appropriate. The PROPER I-study. *International Psychogeriatrics*, 28, 1589–1595.
- Yesavage, J. A., Brink, T. L., Rose, T. L., Lum, O., Huang, V., Adey, M., & Leirer, V. O. (1982). Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *Journal of Psychiatric Research*, 17, 37–49.

Modul 9

Antidepressant medication in a German cohort of patients with Alzheimer's disease

Hessmann, Philipp

Dodel, Richard

Baum, Erika

Müller, Matthias

Paschke, Greta

Kis, Bernhard

Zeidler, Jan

Klora, Mike

Reese, Jens-Peter

Balzer-Geldsetzer, Monika

International Journal of Clinical Pharmacology and Therapeutics 2018;56(3):101-112. doi:
10.5414/CP203121.



©2018 Dustri-Verlag Dr. K. Feistle
ISSN 0946-1965

DOI 10.5414/CP203121
e-pub: January 19, 2018

Antidepressant medication in a German cohort of patients with Alzheimer's disease

Philipp Hessmann^{1,2}, Richard Dodel^{3,4}, Erika Baum⁵, Matthias J. Müller⁶, Greta Paschke⁷, Bernhard Kis¹, Jan Zeidler², Mike Klora², Jens-Peter Reese⁸, and Monika Balzer-Geldsetzer³

¹Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Medical Center Goettingen, ²Center for Health Economics Research Hannover (CHERH), Leibniz University Hannover, ³Department of Neurology, Philipps-University Marburg, ⁴Chair of Geriatrics, University Hospital Essen, Geriatric Centre Haus Berge, Contilia GmbH, ⁵Department of General Practice, Philipps-University Marburg, ⁶Oberberg Clinics Berlin, and Faculty of Medicine, Justus-Liebig-University, Giessen, ⁷Practice for General Medicine, Wiesbaden, and ⁸Coordinating Center for Clinical Trials, Philipps-University Marburg, Germany

Key words

Alzheimer's disease – antidepressant drugs – use – neuropsychiatric symptoms

Abstract. Objective: The use of antidepressant drugs in dementia patients is associated with the risk of adverse events, and the evidence for relevant effects is scarce. We aimed to determine the associations between the prescription of antidepressants and patients' sociodemographic (e.g., age, gender, living situation) and clinical characteristics (e.g., disease severity, neuropsychiatric symptoms). **Materials and methods:** We included 395 institutionalized and community-dwelling patients with Alzheimer's disease (AD) across all severity stages of dementia in a cross-sectional study design. The patients' clinical characteristics comprised of cognitive status, daily activities, depressive symptoms, further neuropsychiatric symptoms, and health-related quality of life (HrQoL). We conducted multiple logistic regression analyses for the association between the use of antidepressant drugs and the covariates. **Results:** Approximately 31% of the participants were treated with antidepressant drugs, with a higher chance of being medicated for institutionalized patients (χ^2 -test: $p = 0.010$). In the bivariate analyses, the use of antidepressants was significantly associated with higher levels of care, lower cognitive and daily life capacity, higher extent of neuropsychiatric symptoms, and a lower proxy-reported HrQoL. Finally, multiple logistic regression models showed a significantly higher use of antidepressants in patients treated by psychiatrists and neurologists (OR 2.852, 95% CI: 1.223 – 6.652). **Conclusion:** The use of antidepressant drugs in the study population was high, and the suitability of the treatment with antidepressants remains unclear. Participants with diminished cogni-

tive and functional capacity, higher extent of neuropsychiatric symptoms, and those treated by neuropsychiatric specialists were more likely to be treated with antidepressants. The pharmaceutical treatment of patients with these clinical characteristics should be particularly considered in the daily care for dementia patients. Further longitudinal studies should evaluate the appropriateness of indications for antidepressants and the causative direction of correlations with the patients' clinical characteristics.

Introduction

There are various indications for the use of antidepressant drugs, including affective and anxiety disorders. In addition, depression is a risk factor and a frequent comorbid disorder in patients suffering from neurodegenerative disorders including Alzheimer's disease (AD) [1]. The prevalence of depression in patients with AD varies between 15% and 63% [2, 3]. Earlier studies indicate that the 5-year-prevalence of depressive syndromes in dementia is ~ 77% in Germany [4]. Depression results in a considerably diminished health-related quality of life (HrQoL) in patients with AD [5].

The current German guideline for dementia recommends evaluating potential physical and environmental reasons for behavioral and psychological symptoms of dementia (BPSD) and the application of psychosocial

Received
August 7, 2017;
accepted
September 20, 2017

Correspondence to
Philipp Hessmann, MD,
MPH
Department of Psychiatry
and Psychotherapy,
University Medical
Center Goettingen,
Von-Siebold-Strasse 5,
37075 Goettingen,
Germany
philipp.hessmann@
med.uni-goettingen.de

interventions, before the prescription of psychotropic drugs such as antidepressants [6]. The use of antidepressant drugs is associated with the risk of drug-drug interactions and adverse events such as vegetative disturbances (dizziness, nausea, fatigue, etc.) or cardiac and neurological symptoms (e.g., hypertension, tachycardia, arrhythmia, and epileptic seizures). AD is biochemically characterized by a reduced availability of the transmitter acetylcholine, among others. Therefore, antidepressant drugs with an anticholinergic effect (e.g., tricyclic drugs) might increase the risk of cognitive deficits and delirium in dementia patients and should be avoided. Additionally, antidepressants that increase the risk of sedation and falls should not be prescribed [6].

Several randomized controlled trials evaluated the application of antidepressants in dementia patients suffering from depressive symptoms and showed positive effects on the treatment response of the depressive comorbidity. Nevertheless, the evidence from earlier studies is inconsistent, and the majority of earlier studies did not reveal a superior effect of any certain substance [7]. The current German guideline for the diagnosis and treatment of dementia does not contain a specific recommendation for the use of antidepressant drugs in dementia patients [6].

Earlier European studies determined high prescription rates of ~ 22 – 54% for antidepressant drugs in dementia patients [3, 8]. Only a few studies recently evaluated the use of antidepressant drugs among dementia patients in Germany, ranging from ~ 20 to 30% [9, 10]. However, the estimated prescription rates depend on the type of dementia (e.g., AD only or different types of dementia), the setting (community-dwelling patients or nursing-home inhabitants), the severity of dementia, the study period, etc. [11, 12, 13]. Some studies determined an increase in the use of antidepressants in dementia patients over the last years [14, 15, 16]. Additionally, differences in the use of antidepressants in regards to dementia patients' living situation were found with higher prescription rates among nursing-home patients [11].

Earlier studies have analyzed the prescription of antidepressants on the basis of secondary data such as claims data from health insurance companies or further data-

bases [11, 12, 14, 15, 16, 17, 18], but those data usually do not contain detailed information on the patients' clinical characteristics. Few studies have evaluated the prescription of antidepressants in dementia patients on the basis of primary data [9, 10, 13, 19, 20]. None of these studies have evaluated the association between the use of antidepressants in dementia patients and a wide range of clinical parameters.

Therefore, we included community-dwelling and institutionalized patients with AD across all severity stages into our study and classified the study participants into those treated with antidepressant drugs and those who did not receive antidepressants. We evaluated differences between the two groups in regards to sociodemographic factors and clinical parameters such as the patients' disease severity, cognition, presence of neuropsychiatric symptoms, ability to perform daily activities, and HrQoL. Finally, we included selected independent variables in a logistic regression analysis to determine associations with the prescription of antidepressants.

Materials and methods

Study design

This publication is based on a cross-sectional study including patients with AD from different German healthcare settings. The detailed study design is illustrated in an earlier publication [5].

In summary, 395 patients with AD across all severity stages of the disease were consecutively recruited, together with their primary caregivers. The recruitment was conducted in nursing homes, a psychiatric hospital, a neurological outpatient memory clinic, and at office-based neurologists and general practitioners in the rural region of Marburg-Biedenkopf (Hessen, Germany). The study was approved by the local ethics committee of the Philipps-University Marburg (Approval-No. 46/08) and the Landesärztekammer Hessen (MC 29/2009). The patients and their caregivers gave written informed consent before participation. If a patient was unable to provide written informed consent, her/his legal

guardian decided for or against the patient's participation in the study.

To be included, all 272 community-dwelling patients and 123 nursing-home inhabitants had to fulfill the clinical diagnostic criteria of AD according to the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) [21].

Data on the participants' sociodemographic characteristics (age, gender, living situation, level of care, etc.) and clinical status were evaluated in a personal interview. The clinical assessment of the patients' cognition, ability to perform daily activities, HrQoL, and the presence of neuropsychiatric symptoms (e.g., depression, anxiety, and apathy) was based on standardized questionnaires.

Additionally, the participants reported their medical treatment over a period of 3 months prior to the interview. The prescription of antidepressant drugs was identified on the basis of the Anatomical Therapeutic Chemical Classification System (ATC codes) by the World Health Organization (WHO). Standardized questionnaires were used to record the prescribed substance, the beginning of the treatment, the dosage, and the daily intake frequency.

Patients' clinical status

First, patients' cognitive capacity was assessed with the Mini-Mental State Examination (MMSE), a valid and reliable instrument to evaluate cognitive deficits in dementia patients [22]. Comparable to the German guideline for the treatment of dementia, we divided the patients into the following severity groups of dementia: no to mild cognitive deficits (27 – 30 points), mild dementia (20 – 26 points), moderate dementia (10 – 19 points), and severe dementia (0 – 9 points) [6].

The Geriatric Depression Scale (GDS) is a self-rated questionnaire to assess the presence of depressive symptoms in the elderly [23]. The GDS consists of 30 items (range: 0 – 30 points), and for scores higher than 10 points, the presence of depression can be supposed. The GDS is validly and reliably

applicable in patients with cognitive deficits, especially in patients with mild to moderate dementia [24].

The frequency and severity of ten neuropsychiatric symptoms (delusions, hallucinations, agitation, depression, anxiety, euphoria, apathy, disinhibition, irritability, and aberrant motor behavior) was assessed with the proxy-rated Neuropsychiatric Inventory (NPI), resulting in the NPI total score [25]. A higher score indicates more behavioral disturbance. The NPI was answered by the caregivers of patients living in their own home environment. The NPI was not applied in nursing-home inhabitants. The neuropsychiatric symptoms assessed with the NPI frequently cause a high burden on caregivers. Therefore, the NPI also allows for the calculation of a "distress score", based on caregivers' reports on how burdened they felt by each neuropsychiatric symptom. A higher NPI distress score indicates higher caregiver burden.

Dementia patients' ability to perform activities of daily living becomes increasingly restricted in the course of the disease. In this study, the proxy-rated Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living questionnaire (ADCS-ADL) was used to assess the patients' functional capacity [26]. The ADCS-ADL was answered by the caregivers of community-dwelling patients, with higher scores implying a higher capacity to perform daily activities (range: 0 – 78 points). The ADCS-ADL was not applied in nursing-home patients.

In our study, patients' HrQoL was self-rated by the patients and proxy-rated by the caregivers with the disease-specific Quality of Life-Alzheimer's Disease questionnaire (QoL-AD) and the generic EuroQol Instrument. For both instruments, higher scores imply a higher HrQoL. The QoL-AD, consisting of 13 items (range: 13 – 52 points), is a valid and reliable instrument to evaluate HrQoL in patients with AD [27]. The EuroQol Instrument consists of a visual analogue scale (EQ VAS) (range: 0 – 100 points) and the EQ-5D questionnaire, from which the EQ-5D index (range: – 0.205 – 0.999) is calculated [28].

Table 1. Comparison of sociodemographic parameters and disease severity in those patients using and those not using antidepressant drugs.

	Antidepressant drugs	No antidepressant drugs	p-value
Total	122 (30.9)	273 (69.1)	
Gender, n (%)			p = 0.471
Female	80 (29.7)	189 (70.3)	
Male	42 (33.3)	84 (66.7)	
Age			p = 0.377
Mean \pm SD	79.3 \pm 8.5	78.6 \pm 8.6	
Median (range)	81.0 (52 – 95)	80.0 (46 – 97)	
Living situation, n (%)			p = 0.010
Community-dwelling	73 (26.8)	199 (73.2)	
Nursing home	49 (39.8)	74 (60.2)	
Family status			p = 0.077
Married	57 (30.8)	128 (69.2)	
Divorced	4 (16.6)	20 (83.4)	
Single	8 (44.4)	10 (55.6)	
Widowed	52 (39.7)	79 (60.3)	
Health insurance, n (%)			p = 0.515
Public	110 (33.2)	221 (66.8)	
Private	11 (39.2)	17 (60.8)	
Care level, n (%)			p < 0.001
None	35 (19.0)	149 (81.0)	
Level I	38 (36.5)	66 (63.5)	
Level II	38 (51.3)	36 (48.7)	
Level III	11 (33.3)	22 (66.7)	
Disease duration (years)			p = 0.177
Mean \pm SD	5.1 \pm 3.9	4.6 \pm 4.0	
Median (range)	4.0 (0 – 19)	3.0 (0 – 24)	
MMSE			p = 0.011
Mean \pm SD	14.3 \pm 9.2	16.9 \pm 9.0	
Median (range)	15.0 (0 – 30)	20.0 (0 – 30)	
MMSE, n (%)			p = 0.043
27 – 30 points	41 (37.6)	68 (62.4)	
20 – 26 points	38 (36.2)	67 (63.8)	
10 – 19 points	32 (24.6)	98 (75.4)	
0 – 9 points	11 (21.6)	40 (78.4)	

SD = standard deviation; MMSE = Mini-Mental State Examination. p-value based on χ^2 -test or Mann-Whitney U-test. Due to missing values, percentages partly do not add up to 100%.

Data entry and statistical analysis

To control for deviating input, the data were entered into a FileMakerPro 9.0 database (FileMaker Inc., Santa Clara, CA, USA) using a double entry. Afterwards, Microsoft Office Excel 2003 (Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) and SPSS Version 22.0 (IBM SPSS Statistics, Armonk, NY, USA) were used for statistical analyses. Data on the patients' sociodemographic characteristics and clinical status are presented as total numbers of cases and percentages or as means with standard deviation (SD), median, minimum, and maximum with regard to the prescription of antidepressant drugs. Before conducting bivariate and multivariate analyses, a significance level of $\alpha = 0.05$ was de-

finied. The normal distribution of dependent clinical and sociodemographic variables was determined using the Kolmogorov-Smirnov test. χ^2 -tests were used to determine differences between groups with regard to the relative frequency of use of antidepressants. To analyze associations between the prescription of antidepressant drugs and patients' sociodemographic and clinical parameters, nonparametric tests were applied due to the non-normal distribution of the dependent variables. The Mann-Whitney U-test was used for comparisons between two independent groups, and the Kruskal-Wallis test was used for the comparison of more than two independent groups.

Depending on the clinical relevance and the results of bivariate analyses, independent

Table 2. Neuropsychiatric symptoms, activities of daily living, and health-related quality of life in patients treated with antidepressant drugs compared to those not treated with antidepressants.

	Antidepressant drugs	No antidepressant drugs	p-value
GDS score (30 items)			p = 0.231
Mean ± SD	11.1 ± 5.1	10.5 ± 5.7	
Median (range)	11.0 (3 – 25)	9.0 (0 – 27)	
Depression (GDS)			p = 0.256
Probable (GDS ≥ 11)	45 (33.1)	91 (66.9)	
No depression (GDS ≤ 11)	44 (26.5)	122 (73.5)	
Not applicable	33 (35.5)	60 (64.5)	
NPI total score			p = 0.005
Mean ± SD	21.8 ± 16.0	14.6 ± 13.4	
Median (range)	16.5 (3 – 59)	10.0 (1 – 65)	
NPI distress score			p = 0.025
Mean ± SD	11.4 ± 7.8	8.6 ± 6.7	
Median (range)	11.0 (1 – 28)	7.0 (0 – 28)	
ADCS-ADL			p = 0.002
Mean ± SD	33.9 ± 24.1	44.6 ± 21.7	
Median (range)	30.0 (0 – 77)	46.0 (0 – 78)	
QoL-AD (self-report)			p = 0.869
Mean ± SD	30.2 ± 5.6	30.2 ± 5.7	
Median (range)	30.0 (19 – 46)	30.0 (17 – 44)	
QoL-AD (proxy-report)			p < 0.001
Mean ± SD	22.4 ± 6.2	25.2 ± 7.3	
Median (range)	22.0 (13 – 52)	25.0 (13 – 49)	
EQ-5D index (self-report)			p = 0.681
Mean ± SD	0.674 ± 0.334	0.663 ± 0.322	
Median (range)	0.813 (–0.205 – 0.999)	0.813 (–0.205 – 0.999)	
EQ-5D index (proxy-report)			p < 0.001
Mean ± SD	0.348 ± 0.346	0.510 ± 0.363	
Median (range)	0.296 (–0.205 – 0.999)	0.499 (–0.205 – 0.999)	
EQ VAS (self-report)			p = 0.380
Mean ± SD	58.8 ± 17.9	60.9 ± 20.1	
Median (range)	50.0 (10 – 100)	50.0 (0 – 100)	
EQ VAS (proxy-report)			p = 0.013
Mean ± SD	44.4 ± 21.5	51.0 ± 23.4	
Median (range)	45.0 (0 – 100)	50.0 (0 – 96)	

SD = standard deviation; GDS = Geriatric Depression Scale; NPI = Neuropsychiatric Inventory; ADCS-ADL = Alzheimer's Disease Cooperative Study – Activities of Daily Living; QoL-AD = Quality of Life – Alzheimer's Disease; EQ-5D = EuroQol – 5 Dimensions; EQ VAS = Visual Analogue Scale; p-value based on χ^2 -test or Mann-Whitney U-test.

variables were included in a multiple logistic regression model to determine associations with the use of antidepressants. After controlling for multicollinearity and nonlinear associations with the binary outcome variable, the following covariates were included: age, gender (female, male), living situation (community-dwelling, nursing home), treatment by neuropsychiatric specialists (yes, no), health insurance (public, private), level of care (three categories), disease severity (MMSE: four categories), presence of depression (GDS score), and HrQoL (self-reported and proxy-rated EQ-5D index). Because the ADCS-ADL and the NPI were not applied in nursing-home inhabitants, both

instruments were excluded from the multiple regression analyses. The Hosmer-Lemeshow test was used to evaluate the goodness-of-fit for the logistic regression model. Finally, crude and adjusted odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95% CI) were determined.

Results

As illustrated in Table 1, 30.9% (n = 122) of the study patients were treated with at least one antidepressant drug. The most commonly used antidepressants were mirtazapine (31.1%, n = 38), citalopram (30.3%, n = 37),

Table 3. Associations between the treatment with antidepressants (outcome variable) and patients' sociodemographic and clinical status (covariates).

Variable	Regression coefficient (Log Odds Ratio)	Standard error	Odds ratio	95%-Odds ratio confidence interval	p-value
Age	-0.025	0.024	0.976	0.930 – 1.023	0.310
Gender					
Female					
Male	-0.297	0.368	0.743	0.361 – 1.529	0.420
Living situation					
Nursing home					
Community-dwelling	-0.536	0.469	0.585	0.234 – 1.466	0.253
Outpatient treatment					
No specialist					
Neuropsychiatric specialist	1.048	0.432	2.852	1.223 – 6.652	0.015
Health insurance					
Private					
Public	0.316	0.846	1.371	0.262 – 7.193	0.709
Care level, n (%)					
None (reference)					
Level I	0.307	0.441	1.360	0.573 – 3.228	0.486
Level II or III	-0.002	0.616	0.998	0.298 – 3.340	0.997
GDS					
No depression					
Probable depression	0.606	0.399	1.832	0.838 – 4.006	0.129
MMSE (points)					
27 – 30 (reference)					
20 – 26	0.568	0.576	1.765	0.571 – 5.455	0.323
10 – 19	0.732	0.654	2.079	0.577 – 7.490	0.263
0 – 9	-0.039	0.790	0.961	0.205 – 4.518	0.960
Duration of disease (years)	-0.044	0.049	0.957	0.870 – 1.053	0.365
EQ-5D index (self-report)	1.190	0.651	3.286	0.917 – 11.776	0.068
EQ-5D index (proxy-report)	-1.190	0.587	0.327	0.103 – 1.032	0.057

GDS = Geriatric Depression Scale; MMSE = Mini-Mental State Examination; EQ-5D = EuroQol – 5 Dimensions; Hosmer-Lemeshow-test = $p = 0.894$. Nagelkerkes $R^2 = .160$.

venlafaxine (13.9%, $n = 17$), and sertraline (13.1%, $n = 16$). In total, 28 patients (23.0%) were treated with tricyclic antidepressant drugs.

With regards to the patients' age, gender, family status, and health insurance, we found no significant differences between patients treated with antidepressants and those not receiving antidepressants. However, patients using antidepressants were slightly older, and male participants were more often treated with antidepressants compared to female patients. Additionally, a larger proportion of widowed individuals and single patients were found among those receiving antidepressants (Table 1).

In contrast, the patients' living situation was significantly associated with the use of antidepressants (Table 1). In total, 39.8% ($n = 49$) of the nursing-home inhab-

itants received antidepressants compared to only 26.8% ($n = 73$) among the community-dwelling patients ($p = 0.010$). At the time of the study, German patients were divided by the public health insurance into three different levels of care depending on the need for assistance with daily activities. According to the German legislation, 53.4% ($n = 211$) of the participants had a level of care; 51.3% ($n = 38$) of the patients at care level II were treated with antidepressants, whereas a lower proportion of the participants at care level I and III were medicated with antidepressants (36.5%, $n = 38$ and 33.3%, $n = 11$). By comparison, the majority of patients not in need of care were not receiving antidepressants (81.0%, $n = 149$) (Table 1).

The vast majority of participants (66.3%, $n = 262$) were treated by a neurologist or psychiatrist at least once during the study period

of 3 months before the interview. However, the proportion of patients treated by a neurologist or psychiatrist was larger among those receiving antidepressants compared to those not receiving antidepressants (78.7%, $n = 96$ vs. 60.8%, $n = 166$; χ^2 -test: $p = 0.001$).

Table 1 demonstrates that the patients' cognitive capacity, as assessed with the MMSE, was significantly higher among participants not treated with antidepressant drugs. Moreover, the proportion of patients receiving antidepressants differed between the severity groups of dementia, showing a significant decline in the prescription rate with decreasing cognitive capacity: 37.6% (MMSE 27 – 30 points), 36.2% (MMSE 20 – 26 points), 24.6% (MMSE 10 – 19 points), and 21.6% (MMSE 0 – 9 points).

Table 2 shows a comparison of clinical parameters between participants treated with antidepressant drugs and those not medicated with antidepressants. The first-mentioned group scored higher in the GDS, indicating a higher extent of depressive symptoms. However, the difference between the two groups was not significant. Depression is assumed for patients with GDS scores higher than 10 points. Antidepressant drugs were prescribed more often in participants with depressive symptoms according to the GDS compared to those without depression (33.1%, $n = 45$ vs. 26.5%, $n = 44$). A total of 23.5% ($n = 93$) of the study population did not fill in the GDS.

The frequency and severity of further neuropsychiatric symptoms were evaluated with the NPI, based on a proxy-rating by the community-dwelling patients' caregivers. Participants treated with antidepressants scored significantly higher in the NPI than patients not treated with an antidepressant medication, indicating a larger extent of behavioral disturbances in the first-mentioned group (Table 2). Additionally, caregivers of patients treated with antidepressants reported a significantly higher burden of neuropsychiatric symptoms according to the NPI distress score. With regards to the single neuropsychiatric symptoms, the following were significantly more common in patients treated with antidepressants: apathy (31.1%, $n = 38$ vs. 23.8%, $n = 65$; $p = 0.028$), agitation (28.7%, $n = 35$ vs. 18.7%, $n = 51$; $p = 0.009$), irritability (25.4%, $n = 31$ vs. 17.6%, $n = 48$; $p = 0.038$), and anxiety (23.8%, $n = 29$ vs.

17.6%, $n = 48$; $p = 0.088$). The patients' ability to perform daily activities was assessed with the ADCS-ADL questionnaire. Participants obtaining antidepressants scored significantly lower in the ADCS-ADL, indicating a more reduced level of daily function (Table 2).

Furthermore, the patients' HrQoL was evaluated by means of disease-specific and generic questionnaires (QoL-AD and Euro-Qol instrument). The participants' self-reported HrQoL was similar in patients treated with antidepressants and those without an antidepressant treatment. By contrast, the proxy-ratings by the caregivers were significantly lower for participants treated with antidepressants as measured with the QoL-AD, the EQ-5D index, and the EQ VAS (Table 2). Nevertheless, the multiple logistic regression analysis did not show a significant association between the use of antidepressants and patients' HrQoL as measured with the self-reported EQ-5D index (OR 3.286, 95% CI: 0.917 – 11.776) and the proxy-rated EQ-5D index (OR 0.327, 95% CI: 0.103 – 1.032). As shown in Table 3, only the outpatient treatment by a specialist was significantly associated with the prescription of antidepressants in the multiple logistic regression analysis. Patients treated by neurologists or psychiatrists had a higher probability of receiving antidepressant drugs compared to those not treated by neuropsychiatric specialists (OR 2.852, 95% CI: 1.223 – 6.652).

Discussion

Here, we present data on the use of antidepressants in a large cohort of patients with Alzheimer's disease in all stages ($n = 395$), recruited from different healthcare settings in a rural region of Germany. In our study, 30.9% ($n = 122$) of the participants were treated with antidepressants. Mirtazapine and citalopram were the most frequently-used antidepressants (9.6% and 9.4% in the study sample, respectively), which is in line with Taipale et al. [18], who showed a prescription rate of 9.7% for mirtazapine and 9.6% for citalopram in Finland. In this context, it is important to emphasize that mirtazapine is known for its sedative side-effects. Especially in dementia patients, this adverse effect is clinically relevant as seda-

tion can increase the risk of complications such as falls and cognitive decline. Comparisons with earlier studies are complicated by differences in design (primary data or claims data), settings (community-dwelling patients vs. nursing-home inhabitants), type of dementia, and sample size. Nevertheless, similar prescription rates were found in a study by Majic et al. [10], with a frequency of 30% for the use of antidepressants in 304 dementia patients living in homes for the elderly in Germany. Giebel et al. [9] determined an antidepressant prescription rate of ~ 19% in Germany based on a European study in 414 community-dwelling ($n = 217$, 52.4%) and institutionalized ($n = 197$, 47.6%) patients with severe dementia. Laitinen et al. [2] reported a prescription rate of 29.4% in 28,089 community-dwelling patients with AD in Finland. A prospective cohort study in France, including 440,215 community-dwelling and institutionalized patients with dementia, revealed an exposure to antidepressants of 39.5% compared to 12.6% in an age-matched control group without dementia [17].

Furthermore, Martinez et al. [16] showed an increase in the use of antidepressants between 1995 and 2011 from 10.7 to 26.3% in more than 50,000 incident dementia patients in the United Kingdom. Nørgaard et al. [14] evaluated the prescription trends of psychotropic drugs in Danish dementia patients over 12 years and found an increase in the use of antidepressants from 43.3% in 2000 to 53.8% in 2012. Additionally, a French study by David et al. [15] showed a rise in the use of antidepressants among more than 199,000 patients with AD, mixed dementia, and vascular dementia from 26% in 2010 to 31% in 2014. On the other hand, a study by Taipale et al. [18] in 69,080 community-dwelling patients with AD in Finland found a stable use of antidepressants of ~ 28% between 2005 and 2011.

As we did not evaluate information on the indication for the treatment with antidepressant drugs, it remains unclear if antidepressants have been prescribed for indications other than depression [19]. It is possible that antidepressants were prescribed for BPSD like anxiety, aggressive behavior, delusions, restlessness, etc. instead of antipsychotics or hypnotics [2]. This would be in line with our findings of a significantly higher NPI total score among patients receiving antidepres-

sants. Finally, earlier studies revealed evidence that, e.g., selective serotonin reuptake inhibitors (SSRI) have effects on agitation, aggressive behavior, and psychotic symptoms in dementia patients [3]. For instance, the German guideline on the diagnosis and treatment of dementia recommends citalopram as a treatment option in case of agitation [6].

In the course of the disease, dementia patients become increasingly unable to adequately communicate their symptoms, especially in the late stages of dementia. Therefore, neuropsychiatric symptoms, like isolated insomnia or apathy, might lead to the diagnosis of depression and subsequently to the prescription of antidepressants [9]. A study by van der Spek et al. [29] indicates that the majority of psychotropic drugs in dementia patients are not appropriately prescribed in regard to the indication and the duration of therapy. As the German guideline does not contain specific recommendations for the pharmacotherapy of depressive disorders in dementia patients, our findings do not allow for a conclusion regarding overuse or underuse of antidepressants in the study population. Accordingly, further studies should evaluate the appropriateness of the indications for the use of antidepressants and the therapy duration in dementia patients in Germany using longitudinal study designs.

In our study, participants treated by neurologists and psychiatrists had a significantly higher chance of receiving antidepressant drugs (OR 2.852, 95% CI: 1.223 – 6.652). Rapp et al. [13] also found that dementia patients treated in German outpatient clinics at psychiatric hospitals received antidepressant drugs more frequently than patients treated by primary-care specialists. On the other hand, a database study by Booker et al. [12], including 12,281 dementia patients in Germany, showed that patients treated by neurologists or psychiatrists more often discontinued the use of antidepressants in the long-term. The authors interpreted the discontinuation as insufficient persistence with the medical treatment. However, a constant consultation by specialists could also lead to the decision that antidepressants are no longer required and are therefore discontinued. As the individual indications for the antidepressant treatment were unknown, no conclusions can be drawn in regard to the

appropriateness of the prescriptions. Further studies should address potential differences in the prescription of antidepressants between specialists (neurologists/psychiatrists) and general practitioners.

Approximately 40% ($n = 49$) of the institutionalized patients in our study received antidepressants compared to 27% ($n = 73$) among the community-dwelling participants (χ^2 -test: $p = 0.010$). These findings are in line with an evaluation by Jacob et al. [11], who analyzed the prescription of antidepressants in over 61,000 dementia patients in Germany. The authors determined a considerably higher likelihood for nursing-home inhabitants to receive antidepressants. Nevertheless, institutionalized patients and community-dwelling patients in our study did not significantly differ with regards to the GDS score (11.4 ± 5.2 vs. 10.4 ± 5.6 , $p = 0.644$). Earlier studies indicate that the psychopharmacological treatment of nursing-home inhabitants is often not syndrome-specific [10]. Wetzels et al. [20] used a prospective cohort study design to evaluate the use of psychotropic drugs in 117 patients with dementia living in Dutch nursing homes over a period of 2 years. Antidepressants were prescribed in 24% of the patients, with a continuation of the treatment over 2 years in two-thirds of the patients. Additionally, the authors hint at a possible overutilization of antidepressants in patients not showing depressive symptoms. Therefore, a constant evaluation of the treatment with antidepressants in dementia patients is required to reduce the risk of overutilization and potential adverse events. Additionally, further characteristics of the nursing homes, such as the number of inhabitants, the qualifications and workload of the staff, the frequency of consultations by physicians, etc., should, in further evaluations, be considered as potential predictors of the prescription of antidepressants.

We conducted subgroup analyses among patients with a possible depression according to a GDS score of more than 10 points (in total, 34.4%, $n = 136$). We classified the patients with depression into those receiving antidepressant drugs (33.1%, $n = 45$) and those not treated with antidepressants (66.9%, $n = 91$). The first-mentioned group reported a significantly higher HrQoL as measured with the self-rated QoL-AD (28.2 ± 5.9 (me-

dian: 29 points) vs. 26.4 ± 4.7 (median: 27 points), $p < 0.001$) and the self-rated EQ-5D index (0.568 ± 0.359 (median: 0.701) vs. 0.483 ± 0.330 (median: 0.425), $p < 0.001$). We did not determine any further significant differences between both groups with regards to patients' sociodemographic or clinical characteristics.

However, our findings do not allow for the conclusion that antidepressant drugs have an effect on dementia patients' HrQoL. First, we used a cross-sectional study design and had no information on the patients' HrQoL before the treatment with antidepressants. Secondly, 23.5% ($n = 93$) of the study population did not answer the GDS, and a selection bias cannot be excluded. Patients who did not fill out the GDS were significantly more impaired in their cognitive capacity (MMSE: 6.6 ± 8.8 (median: 2 points) vs., 19.0 ± 7.0 (median: 20 points), $p < 0.001$). Thirdly, no information on the clinical relevance of the depressive symptoms and the treatment with, e.g., psychosocial interventions were available. Nevertheless, an underutilization of antidepressant drugs in patients with a GDS score > 10 cannot be excluded as known from earlier studies [3]. In a study by Giebel et al. [9], 47.2% of the severely-demented patients in Germany had a depressive syndrome according to the Cornell Scale for Depression in Dementia (CSDD), whereas only 18.9% of the dementia patients were treated with antidepressants. Furthermore, the GDS is not disease-specific, and its validity in the detection of depressive symptoms among dementia patients is lower compared to dementia-specific scales such as the CSDD, especially in patients with severe dementia [30]. However, associations between depression and HrQoL in dementia are well known from earlier studies, underlining the importance of an adequate treatment of depressive syndromes in dementia patients [5].

Bivariate analyses showed that patients medicated with antidepressants were cognitively more impaired according to the MMSE, had a lower ability to perform daily activities (ADCS-ADL), and were more often at higher levels of care compared to participants without an antidepressant treatment. Additionally, the proxy-reported HrQoL (QoL-AD, EQ-5D index, and EQ VAS) was significantly lower in patients treated with

antidepressants. However, these associations were not significant in multivariate regression analyses. Due to the cross-sectional study design, the causative direction of reported associations remains unclear, and further longitudinal studies are required to address these findings.

Our study's results have to be interpreted in consideration of several limitations. First, the participants were only recruited from study sites in the rural region of Marburg-Biedenkopf, Hessen. The patients and their caregivers were consecutively included, bearing the risk of a selection bias. Additionally, the sample size of our study was small compared to claims data analyses [11, 12, 17]. Therefore, our findings are not representative for other regions of Germany. Secondly, the presence of an AD diagnosis was ascertained on the basis of clinical diagnostic criteria (NINCDS-ADRDA) without a further validation of the diagnosis (e.g., by means of magnetic resonance imaging). Therefore, the inclusion of patients with dementia other than AD cannot be fully excluded. Thirdly, the NPI and the ADCS-ADL were not applied in nursing-home inhabitants. Thus, the reported associations between the use of antidepressants and neuropsychiatric symptoms as well as daily activities are only related to community-dwelling patients. Due to the cognitive decline, especially those patients suffering from moderate to severe dementia were partly unable to fill out the self-administered questionnaires (GDS, QoL-AD, and EuroQol Instrument). In this case, the respective questionnaire was not considered for the data analysis, holding the risk of an underrepresentation of moderately- to severely-demented patients. Additionally, the diagnostic differentiation between dementia and depression is complicated by an overlap of certain symptoms occurring in both diseases (e.g., disturbance of concentration and memory, apathy). In this study, we used the GDS to assess depressive syndromes. Generally, the GDS is validly and reliably applicable in patients with mild to moderate dementia. Nevertheless, a limited validity and reliability of the GDS has to be assumed in patients with severe dementia [24]. Therefore, instruments that were specifically developed for the evaluation of depression in dementia patients (e.g., the Cornell Scale

for Depression in Dementia) should be applied in future studies. Finally, information on the prescription of antidepressants was retrospectively evaluated, and reasons for the prescription were not recorded. With regards to the cognitive deficits in dementia patients, a recall bias is probable.

Conclusion

In our study, we present data on the use of antidepressant drugs in institutionalized and community-dwelling patients with AD in Germany across all severity stages of dementia. Compared to studies based on claims data, we assessed the patients' severity of dementia (MMSE), the presence of neuropsychiatric symptoms (GDS and NPI), the ability to perform daily activities (ADCS-ADL), and the patients' HrQoL (QoL-AD, EQ-5D index, EQ VAS). In total, ~ 30% of the participants received antidepressant drugs, with a considerably higher rate among institutionalized patients. Bivariate analyses showed significant associations between the use of antidepressants and a reduced cognitive capacity (MMSE), diminished daily life performance (ADCS-ADL), higher NPI total score, and NPI distress score as well as lower proxy-reported HrQoL. However, only the treatment by neurologists or psychiatrists was significantly associated with the prescription of antidepressants in the multiple logistic regression analyses. Further longitudinal studies are required to assess the causative direction of reported associations with the patients' clinical status. Additionally, the appropriateness of indications and the duration of the treatment with antidepressants should be evaluated in order to assess underutilization or overutilization of antidepressants in patients with AD.

Acknowledgment

The authors would like to thank all participating patients and their caregivers for supporting this study and all the involved colleagues for informing and recruiting the participants and supporting the data assessment. We particularly would like to thank Dr.

Dajana Henkel, Dr. Jürgen Rieke, Vanessa Dempsey, and Johanna Dörr.

Funding

This study was supported by an unrestricted grant from the Ernst-and-Margot-Faber-Stiftung, Marburg, Germany.

Conflict of interest

All authors certify that they have no affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest or nonfinancial interest in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

References

- [1] *Enache D, Winblad B, Aarsland D.* Depression in dementia: epidemiology, mechanisms, and treatment. *Curr Opin Psychiatry.* 2011; 24: 461-472. [PubMed](#)
- [2] *Laitinen ML, Lönnroos E, Bell JS, Lavikainen P, Sulkava R, Hartikainen S.* Use of antidepressants among community-dwelling persons with Alzheimer's disease: a nationwide register-based study. *Int Psychogeriatr.* 2015; 27: 669-672. [CrossRef PubMed](#)
- [3] *Arbus C, Gardette V, Bui E, Cantet C, Andrieu S, Nourhashemi F, Schmitt L, Vellas B; REAL.FR Group.* Antidepressant use in Alzheimer's disease patients: results of the REAL.FR cohort. *Int Psychogeriatr.* 2010; 22: 120-128. [CrossRef PubMed](#)
- [4] *Steinberg M, Shao H, Zandi P, Lyketsos CG, Welsh-Bohmer KA, Norton MC, Breitner JC, Steffens DC, Tschanz JT; Cache County Investigators.* Point and 5-year period prevalence of neuropsychiatric symptoms in dementia: the Cache County Study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2008; 23: 170-177. [CrossRef PubMed](#)
- [5] *Hefmann P, Seeberg G, Reese JP, Dams J, Baum E, Müller MJ, Dodel R, Balzer-Geldsetzer M.* Health-Related Quality of Life in Patients with Alzheimer's Disease in Different German Health Care Settings. *J Alzheimers Dis.* 2016; 51: 545-561. [CrossRef PubMed](#)
- [6] *Deuschl G, Maier W.* S3-Leitlinie Demenzen. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (ed) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien, last updated January 24, 2016 (accessed on March 31, 2017).
- [7] *Farina N, Morrell L, Banerjee S.* What is the therapeutic value of antidepressants in dementia? A narrative review. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2017; 32: 32-49. [CrossRef PubMed](#)
- [8] *Puranen A, Taipale H, Koponen M, Tanskanen A, Tolppanen AM, Tiihonen J, Hartikainen S.* Incidence of antidepressant use in community-dwelling persons with and without Alzheimer's disease: 13-year follow-up. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2017; 32: 94-101. [CrossRef PubMed](#)
- [9] *Giebel CM, Sutcliffe C, Renom-Guiteras A, Arve S, Hallberg IR, Soto M, Zabalegui A, Hamers J, Saks K, Challis D.* Depressive symptomatology in severe dementia in a European sample: prevalence, associated factors and prescription rate of antidepressants. *Int Psychogeriatr.* 2015; 27: 657-667. [CrossRef PubMed](#)
- [10] *Majic T, Pluta JP, Mell T, Aichberger MC, Treusch Y, Gutzmann H, Heinz A, Rapp MA.* The pharmacotherapy of neuropsychiatric symptoms of dementia: a cross-sectional study in 18 homes for the elderly in Berlin. *Dtsch Arztebl Int.* 2010; 107: 320-327. [PubMed](#)
- [11] *Jacob L, Bohlken J, Kostev K.* Prescription patterns and drug costs in German patients with dementia in nursing homes and home-care settings. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2017; 55: 9-15. [Cross-Ref PubMed](#)
- [12] *Booker A, Bohlken J, Rapp MA, Kostev K.* Persistence with antidepressant drugs in patients with dementia: a retrospective database analysis. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2016; 54: 323-329. [Cross-Ref PubMed](#)
- [13] *Rapp MA, Majic T, Pluta JP, Mell T, Kalbitzer J, Treusch Y, Heinz A, Gutzmann H.* [Pharmacotherapy of neuropsychiatric symptoms in dementia in nursing homes: a comparison of service provision by psychiatric outpatient clinics and primary care psychiatrists]. *Psychiatr Prax.* 2010; 37: 196-198. [CrossRef PubMed](#)
- [14] *Nørgaard A, Jensen-Dahm C, Gasse C, Hansen ES, Waldemar G.* Psychotropic Polypharmacy in Patients with Dementia: Prevalence and Predictors. *J Alzheimers Dis.* 2017; 56: 707-716. [Cross-Ref PubMed](#)
- [15] *David R, Manera V, Fabre R, Pradier C, Robert P, Tifratene K.* Evolution of the antidepressant prescribing in Alzheimer's disease and related disorders between 2010 and 2014: results from the French National Database on Alzheimer's disease (BNA). *J Alzheimers Dis.* 2016; 53: 1365-1373. [CrossRef PubMed](#)
- [16] *Martinez C, Jones RW, Rietbrock S.* Trends in the prevalence of antipsychotic drug use among patients with Alzheimer's disease and other dementias including those treated with antidementia drugs in the community in the UK: a cohort study. *BMJ Open.* 2013; 3: e002080 [CrossRef PubMed](#)
- [17] *Breining A, Bonnet-Zamponi D, Zerah L, Micheneau C, Riolacci-Dhoyen N, Chan-Chee C, Deligne J, Harlin JM, Boddart J, Verny M, Leperre-Desplanques A.* Exposure to psychotropics in the French older population living with dementia: a nationwide population-based study. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2017; 32: 750-760. [PubMed](#)
- [18] *Taipale H, Koponen M, Tanskanen A, Tolppanen AM, Tiihonen J, Hartikainen S.* High prevalence of psychotropic drug use among persons with and without Alzheimer's disease in Finnish nationwide cohort. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2014; 24: 1729-1737. [CrossRef PubMed](#)
- [19] *Wucherer D, Eichler T, Hertel J, Kilimann I, Richter S, Michalowsky B, Thyrian JR, Teipel S, Hoffmann W.* Potentially inappropriate medication in community-dwelling primary care patients who

- were screened positive for dementia. *J Alzheimers Dis.* 2017; 55: 691-701. [CrossRef PubMed](#)
- [20] *Wetzels RB, Zuidema SU, de Jonghe JF, Verhey FR, Koopmans RT.* Prescribing pattern of psychotropic drugs in nursing home residents with dementia. *Int Psychogeriatr.* 2011; 23: 1249-1259. [CrossRef PubMed](#)
- [21] *Blacker D, Albert MS, Bassett SS, Go RC, Harrell LE, Folstein MF; The National Institute of Mental Health Genetics Initiative.* Reliability and validity of NINCDS-ADRDA criteria for Alzheimer's disease. *Arch Neurol.* 1994; 51: 1198-1204. [Cross-Ref PubMed](#)
- [22] *Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR.* "Minimal state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975; 12: 189-198. [CrossRef PubMed](#)
- [23] *Yesavage JA, Brink TL, Rose TL, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer VO.* Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res.* 1982-1983; 17: 37-49. [CrossRef PubMed](#)
- [24] *Feher EP, Larrabee GJ, Crook TH III.* Factors attenuating the validity of the Geriatric Depression Scale in a dementia population. *J Am Geriatr Soc.* 1992; 40: 906-909. [CrossRef PubMed](#)
- [25] *Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gornbein J.* The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology.* 1994; 44: 2308-2314. [CrossRef PubMed](#)
- [26] *Galasko D, Bennett D, Sano M, Ernesto C, Thomas R, Grundman M, Ferris S.* An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 1997; 11 (Suppl 2): S33-S39. [CrossRef PubMed](#)
- [27] *Logsdon RG, Gibbons LE, McCurry SM, Teri L.* Assessing quality of life in older adults with cognitive impairment. *Psychosom Med.* 2002; 64: 510-519. [CrossRef PubMed](#)
- [28] *Brooks R.* EuroQol: the current state of play. 1996; 37: 53-72. [PubMed](#)
- [29] *van der Spek K, Gerritsen DL, Smalbrugge M, Nelissen-Vrancken MH, Wetzels RB, Smeets CH, Zuidema SU, Koopmans RT.* Only 10% of the psychotropic drug use for neuropsychiatric symptoms in patients with dementia is fully appropriate. The PROPER I-study. *Int Psychogeriatr.* 2016; 28: 1589-1595. [CrossRef PubMed](#)
- [30] *Körner A, Lauritzen L, Abelskov K, Gulmann N, Marie Brodersen A, Wedervang-Jensen T, Marie Kjeldgaard K.* The Geriatric Depression Scale and the Cornell Scale for Depression in Dementia. A validity study. *Nord J Psychiatry.* 2006; 60: 360-364. [CrossRef PubMed](#)

Modul 10

Prescription of Benzodiazepines and Related Drugs in Patients with Mild Cognitive Deficits and Alzheimer's Disease

Hessmann, Philipp

Dodel, Richard

Baum, Erika

Müller, Matthias

Paschke, Greta

Kis, Bernhard

Zeidler, Jan

Klora, Mike

Reese, Jens-Peter

Balzer-Geldsetzer, Monika

Pharmacopsychiatry 2018; doi: 10.1055/s-0044-100523.

Prescription of Benzodiazepines and Related Drugs in Patients with Mild Cognitive Deficits and Alzheimer's Disease

Philipp Hessmann^{1,2}, Richard Dodel^{3,4}, Erika Baum⁵, Matthias J. Müller⁶, Greta Paschke⁷, Bernhard Kis¹, Jan Zeidler², Mike Klora², Jens-Peter Reese⁸, Monika Balzer-Geldsetzer^{3,4}

¹Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Medical Center Goettingen, Germany

²Center for Health Economics Research Hannover (CHERH), Leibniz University Hannover, Germany

³Department of Neurology, Philipps-University Marburg, Germany

⁴University Hospital Essen, Geriatric Centre Haus Berge, Contilia GmbH, Germany

⁵Department of General Practice, Philipps-University Marburg, Germany

⁶Oberberg Clinics Berlin, Germany, and Faculty of Medicine, Justus-Liebig-University Giessen, Germany

⁷Practice for General Medicine, Wiesbaden, Germany

⁸Coordinating Center for Clinical Trials, Philipps-University Marburg, Germany

Correspondence to:

Philipp Hessmann, MD, MPH
Department of Psychiatry and Psychotherapy
University Medical Center Goettingen
Von-Siebold-Strasse 5
37075 Goettingen
Germany
Tel.: +49 551 39 66610
Fax: +49 551 39 9337
Email: p.hessmann@gmx.net

Abstract

Introduction: Benzodiazepines and related drugs (BZDR) should be avoided in patients with cognitive impairment. We evaluated the relationship between a BZDR treatment and the health status of patients with Alzheimer's disease (AD).

Methods: Cross-sectional study in 395 AD patients using bivariate and multiple logistic analyses to assess correlations between the prescription of BZDR and patients' characteristics (cognitive and functional capacity, health-related quality of life (HrQoL), neuropsychiatric symptoms).

Results: BZDR were used in 12.4% (n = 49) of all participants. In bivariate analyses, the prescription was associated with a lower HrQoL, a higher need of care, and the presence of anxiety. Multivariate models revealed a higher risk of BZDR treatment in patients with depression (OR 3.85, 95% CI: 1.45 – 10.27). Community-dwelling participants and those treated by neurologists/psychiatrists had a lower risk of receiving BZDR (OR 0.33, 95% CI: 0.12 – 0.89 and OR 0.16, 95% CI: 0.07 – 0.36).

Discussion: The inappropriate use of BZDR conflicts with national and international guidelines. We suggest evaluating indications and treatment duration and improving the knowledge of alternative therapies in healthcare institutions.

Keywords: benzodiazepines, dementia, depression, neuropsychiatric specialists

Introduction

The medical and non-medical care for patients suffering from Alzheimer's disease (AD) poses an enormous burden on patients and their families and a tremendous challenge for the public health systems worldwide [1]. On the one hand, this is due to the devastating course of the disease, leading to a continuous decline in the patients' cognitive and functional capacity, a high need of care and a considerable rate of institutionalization in long-term care facilities. On the other hand, the prevalence of AD is high and the future number of affected patients is expected to rise due to demographic changes. In Germany, the incidence of dementia is about 200.000 patients per year with a total number of about 1.5 million people suffering from dementia [2]. Due to the considerable increase in the prevalence of dementia as a consequence of the global demographic development, the worldwide numbers of dementia patients are assumed to be more than 65 million in 2030 [3].

In patients suffering from dementia, behavioral and psychological symptoms (BPSD) often occur and central nervous agents (e.g. antipsychotics, antidepressants, anxiolytics, benzodiazepines, etc.) are frequently used for the symptomatic treatment of agitation, aggressive behavior, anxiety, depression, and sleep disturbances. However, the majority of randomized, placebo-controlled clinical trials did not reveal evidence for effects of benzodiazepines and related drugs (BZDR) on certain BPSD like sleep disturbances and agitation in dementia patients [4]. Though, the use of BZDR in dementia patients is correlated with an increased risk of sedation, cognitive decline, and falls as well as an elevated hazard of dependency on BZDR and adverse events such as agitation, restlessness, and delirium [5, 6]. Generally, an enhanced sensitivity of benzodiazepine receptors and a prolonged half-life of BZDR have to be considered in advanced ages. Therefore, a medication with BZDR in dementia patients is only recommended for a short period of time and preferably with short-acting substances [7]. Additionally, a large number of publications explored the impact of a treatment with BZDR on the risk of dementia. However, it is controversially discussed whether a long-term use of BZDR causally raises the probability of dementia [8].

Despite the increased risk of adverse events and limited evidence for the efficacy of BZDR, earlier studies reported a relatively high prescription rate in dementia patients [9 - 11]. Though, the majority of earlier evaluations were based on claims data of health insurance companies or considered dementia patients in certain healthcare settings (e.g., only nursing home inhabitants or community-dwelling patients) [9 - 15]. In contrast, our study includes patients with AD across all severity stages of dementia and from different residential sites. Additionally, this evaluation was based on primary data as assessed by means of standardized questionnaires. Therefore, the patients' health status (e.g., cognition, activities of daily living, neuropsychiatric symptoms) could be explicitly evaluated.

Our cross-sectional analysis aimed at evaluating the prescription rate of BZDR in a German cohort of patients with AD and mild cognitive deficits. We hypothesized that the treatment with BZDR was associated with the patients' clinical status and socio-demographic parameters such as residential and family status, need of care, and treatment by neuropsychiatric specialists, etc. In particular, we hypothesized that the use of BZDR was correlated with the patients' cognitive status, functional capacity, the presence and severity of BPSD (i.e., depression, anxiety), and health-related quality of life (HrQoL). To our best knowledge, this is the first primary data analysis in Germany assessing prescription patterns of BZDR among people suffering from AD with regards to the patients' socio-demographic and clinical characteristics.

Methods

Study design and the patients' clinical status

For this cross-sectional evaluation, data of 123 nursing home inhabitants and 272 community-dwelling patients with mild cognitive deficits and AD according to the diagnostic criteria of the National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke and the Alzheimer's disease and Related Disorders Association (NINCDS-ADRDA) were analyzed [16]. The patients and their caregivers were consecutively recruited from inpatient and outpatient study centers in the region of Marburg-Biedenkopf in Germany. The participants were asked for their pharmaceutical treatment over a period of three months before the interview. The prescription of BZDR was evaluated by means of the respective ATC codes (Anatomical Therapeutic Chemical Classification System) as defined by the World Health organization (WHO): N05BA (BZDR – anxiolytics), N05CD (BZDR – sedatives and hypnotics), and N05CF (zopiclone, zaleplon, zolpidem). For this study, the prevalent use of BZDR was defined as any reported prescription or use of any BZDR within three months prior to the interview. Therefore, the date of the first prescription of BZDR was assessed as well as the daily intake frequency and the dosage of each substance.

Prior to the initiation of the assessment, the study was approved by the ethics committee of the Philipps-University Marburg (Approval-No. 46/08) and the Landesärztekammer Hessen (MC 29/2009). All participants gave their written consent. If a patient was unable to provide written consent, her/his legal guardian decided for or against the patient's participation. This publication is predicated on an evaluation of AD patients' health status, quality of life, and the use of medical and non-medical resources as assessed in personal interviews. Further details on the study design and the standardized questionnaires used are available from an earlier publication [17].

In brief, the patients' cognitive capacity was assessed with the Mini-Mental State Examination (MMSE), resulting in the following classification of dementia severity: mild cognitive deficits (27 - 30 pts.), mild AD (20 - 26 pts.), moderate AD (10 - 19 pts.), and severe AD (0 - 9 pts.) [18].

The caregivers of community-dwelling patients rated the patients' functional capacity by means of the Alzheimer's Disease Cooperative Study-Activities of Daily Living questionnaire (ADCS-ADL) [19] as well as the presence and severity of behavioral and psychological symptoms (BPSD) with the Neuropsychiatric Inventory (NPI) [20]. To evaluate the occurrence of depressive syndromes, the Geriatric Depression Scale (GDS) was used as a self-assessment by the patients [21]. Finally, the patients' HrQoL was rated with the disease-specific Quality of Life-Alzheimer's Disease questionnaire (QoL-AD) and the generic EuroQol Instrument (EQ-5D Index and EQ VAS) [22, 23].

Statistical analysis

For the data entry, a FileMakerPro 9.0 database was used (FileMaker Inc., Santa Clara, USA). All statistical analyses were carried out using Microsoft Office Excel 2003 (Microsoft Corporation, Redmond, USA) and SPSS Version 22.0 (IBM SPSS Statistics, Armonk, USA). Prior to the data analysis, a significance level of $\alpha = 0.05$ was set. The patients' socio-demographic and clinical data are presented as means with standard deviation (SD), median, minimum, maximum or as total numbers of cases and percentages. The distribution of the dependent variables was evaluated by means of the Kolmogorov-Smirnov test. Afterwards, differences between the indicated groups were analyzed with Mann-Whitney U tests and Chi-Square tests. In addition to the bivariate analysis, a multiple logistic regression model was used to determine associations between the prescription of BZDR and the patients' socio-demographic and clinical characteristics. For this purpose, crude and adjusted odds ratios (OR) with 95% confidence intervals (95% CI) were determined and the Hosmer-Lemeshow test was applied to evaluate the goodness of fit for the regression model. Since the ADCS-ADL and the NPI were only applied in community-dwelling patients, both questionnaires were not considered for the multiple regression analysis. Concerning significant results in the bivariate analyses and the clinical relevance, the following independent variables were included after controlling for multicollinearity: age, gender (female, male), living situation (community-dwelling, nursing home), treatment by neurologists or psychiatrists (yes, no), level of care (three categories), disease severity (MMSE: four categories), presence of depression (GDS score), and HrQoL (EQ-5D Index, QoL-AD).

Results

Among the 395 study participants, 49 patients (12.4%) were treated with BZDR at least once over a period of three months before the interview. Of these, the majority were women (71.4%, $n = 35$) similar to the proportion of female patients among those not receiving BZDR (67.6%, $n = 234$; $p = 0.593$). On average, BZDR users were not significantly older than non-users (80.0 ± 9.3 , median: 84.0 vs. 78.7 ± 8.5 , median: 80.0; $p = 0.119$). With regards to the respective

substances, the following were most often prescribed: lorazepam (42.9%, n = 21; half-life: 9 – 19 hours), oxazepam (22.4%, n = 11; half-life: 4 – 15 hours), diazepam (14.3%, n = 7; half-life: 30 – 56 hours), and zopiclone (12.2%, n = 6; half-life: 2 – 6 hours).

As depicted in figure 1, patients treated with BZDR significantly differed from those not medicated with BZDR regarding their residential status. BZDR were more often prescribed in nursing home inhabitants compared to community-dwelling participants ($p < 0.001$). In total, BZDR were used in 22.0% (n = 27) of the nursing home inhabitants compared to 8.1% (n = 22) of the patients living in their own home environment. Altogether, 66.2% (n = 262) of all participants were seen by neurologists or psychiatrists during the study period. However, BZDR were significantly more often prescribed among dementia patients who were not treated by a neuropsychiatric specialist (63.3%, n = 31 vs. 36.7%, n = 18; $p < 0.001$) (figure 1).

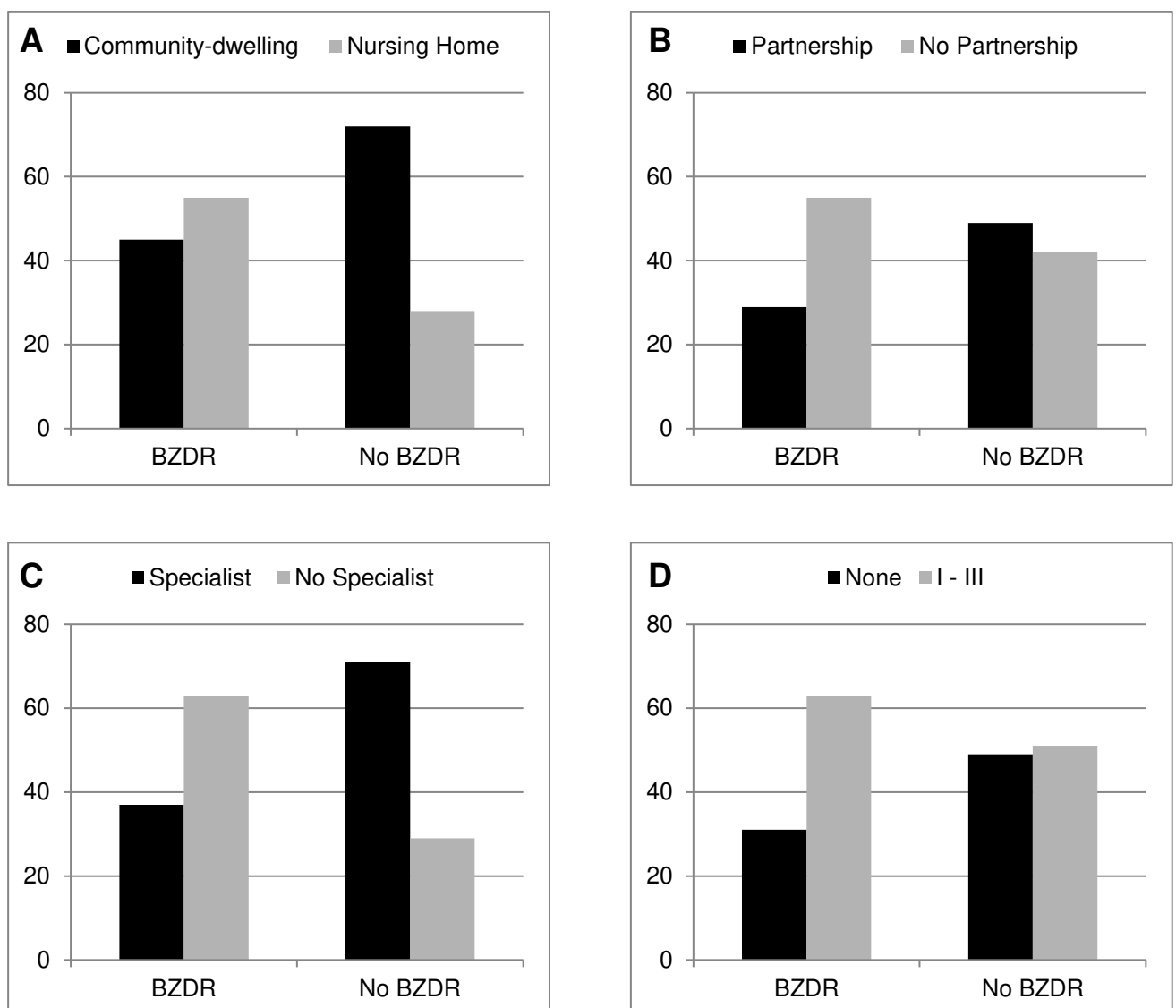


Figure 1: Prescription of benzodiazepines and related drugs (BZDR) according to the patients' socio-demographic characteristics. A: Residential status. B: Family status. C: Treatment by neuropsychiatric specialists. D: Level of care.

Additionally, patients not living in a stable partnership (single, divorced, widowed) were at a higher risk of receiving BZDR ($p = 0.022$) as well as those who were in need of care according to the German classification into three levels of care ($p = 0.037$) (figure 1). Totally, 8.2% ($n = 15$) of the patients not in need of care were medicated with BZDR compared to 16.1% ($n = 34$) of patients who obtained professional care, with the highest proportion among those at level II (20.3%, $n = 15$). Furthermore, those participants not medicated with BZDR had received professional care for 3.2 ± 3.7 years on average (median: 2.0) compared to 5.1 ± 4.9 years (median: 3.0) among BZDR users ($p = 0.016$). In contrast, the disease duration was not significantly associated with the prescription of BZDR (table 1). As detailed in table 1, the patients' cognitive capacity was similar in both groups, whereas the proportion of participants with mild cognitive deficits (MMSE 27 – 30) and mild dementia (MMSE 20 – 26) was slightly higher among BZDR users. A higher proportion of patients treated with BZDR showed depressive syndromes according to the results of the GDS than those not medicated with BZDR (61.2%, $n = 30$ vs. 30.6%, $n = 106$; $p < 0.001$). Additionally, a higher proportion of patients who were treated with BZDR reported anxiety in the NPI (77.8%, $n = 14$ vs. 31.2%, $n = 63$, $p < 0.001$). However, the frequency and severity of further BPSD, as measured with the NPI total score, was not significantly higher in participants medicated with BZDR as well as the extent of how intensively the caregivers perceived stress due to the patients' BPSD (NPI distress score). Furthermore, the participants' ability to perform activities of daily living, as evaluated with the ADCS-ADL, was low in the entire study population and patients treated with BZDR only showed insignificantly lower functional capacity than BZDR non-users (table 1).

Table 1: Clinical and functional status of participants treated with benzodiazepines and related drugs (BZDR) compared to those not medicated with BZDR

	BZDR	No BZDR	p-value
Disease Duration (years)			0.471
Mean ± SD	5.0 ± 3.6	4.7 ± 4.0	
Median (range)	4.5 (0 – 14)	4.0 (0 – 24)	
MMSE			0.311
Mean ± SD	14.9 ± 8.8	16.3 ± 9.2	
Median (range)	15.0 (0 – 29)	19.0 (0 – 30)	
MMSE, n (%)			0.209
27-30 pts.	15 (30.6)	94 (27.2)	
20-26 pts.	18 (36.7)	87 (25.1)	
10-19 pts.	12 (24.5)	118 (34.1)	
0-9 pts.	4 (8.2)	47 (13.6)	
GDS			< 0.001
Mean ± SD	13.6 ± 5.3	10.3 ± 5.4	
Median (range)	13.0 (3 – 25)	9.0 (0 – 27)	
Depression (GDS)			< 0.001
Probable (GDS ≥ 11)	30 (61.2)	106 (30.6)	
No Depression (GDS ≤ 10)	11 (22.4)	155 (44.8)	
NPI Total Score			0.188
Mean ± SD	22.8 ± 17.6	16.5 ± 14.3	
Median (range)	21.0 (1 – 59)	12.0 (1 – 65)	
NPI Distress Score			0.089
Mean ± SD	13.1 ± 9.1	9.2 ± 6.9	
Median (range)	11.0 (3 – 28)	7.5 (0 – 28)	
ADCS-ADL			0.220
Mean ± SD	35.0 ± 25.9	42.1 ± 22.6	
Median (range)	28.0 (0 – 77)	43.0 (0 – 78)	

BZDR: Benzodiazepines and related drugs. SD: standard deviation. MMSE: Mini-Mental State Examination. GDS: Geriatric Depression Scale. NPI: Neuropsychiatric Inventory. ADCS-ADL: Alzheimer's Disease Cooperative Study - Activities of Daily Living. P-values based on Chi-square tests or Mann-Whitney U tests. Due to missing values, the percentages partly do not add up to 100%.

Figure 2 illustrates the significant differences in the patients' HrQoL subject to the prescription of BZDR. The HrQoL was evaluated by means of the QoL-AD and the EuroQoL Instrument as a self-assessment by the patients and as a proxy-rating by the caregivers. With regards to the QoL-AD and the EQ-5D Index, patients rated their HrQoL significantly higher than their caregivers (proxy assessment) in both, BZDR users and non-users. However, patients receiving BZDR reported significantly lower results in the QoL-AD than those not using BZDR in the self-

assessment (27.5 ± 5.2 , median: 28.0 vs. 30.7 ± 5.6 , median: 30.5; $p = 0.001$) and the caregivers' proxy-rating (21.4 ± 5.1 , median: 21.0 vs. 24.6 ± 7.2 , median: 24.0; $p = 0.007$). Additionally, the self-reported results of the EQ-5D Index were considerably lower in patients using BZDR (0.513 ± 0.365 , median: 0.499 vs. 0.690 ± 0.313 , median: 0.813; $p = 0.002$) as well as the proxy-evaluation according to the EQ-5D Index (0.264 ± 0.355 , median: 0.110 vs. 0.476 ± 0.360 , median: 0.400; $p = 0.001$). In contrast, the EQ VAS did not reveal significant differences between the indicated groups, although BZDR treated participants reported lower average values in the self-report (55.2 ± 17.5 , median: 50.0 vs. 61.1 ± 19.7 , median: 50.5; $p = 0.111$) and the proxy-rating (45.5 ± 20.6 , median: 50.0 vs. 49.2 ± 23.2 , median: 50.0; $p = 0.432$).

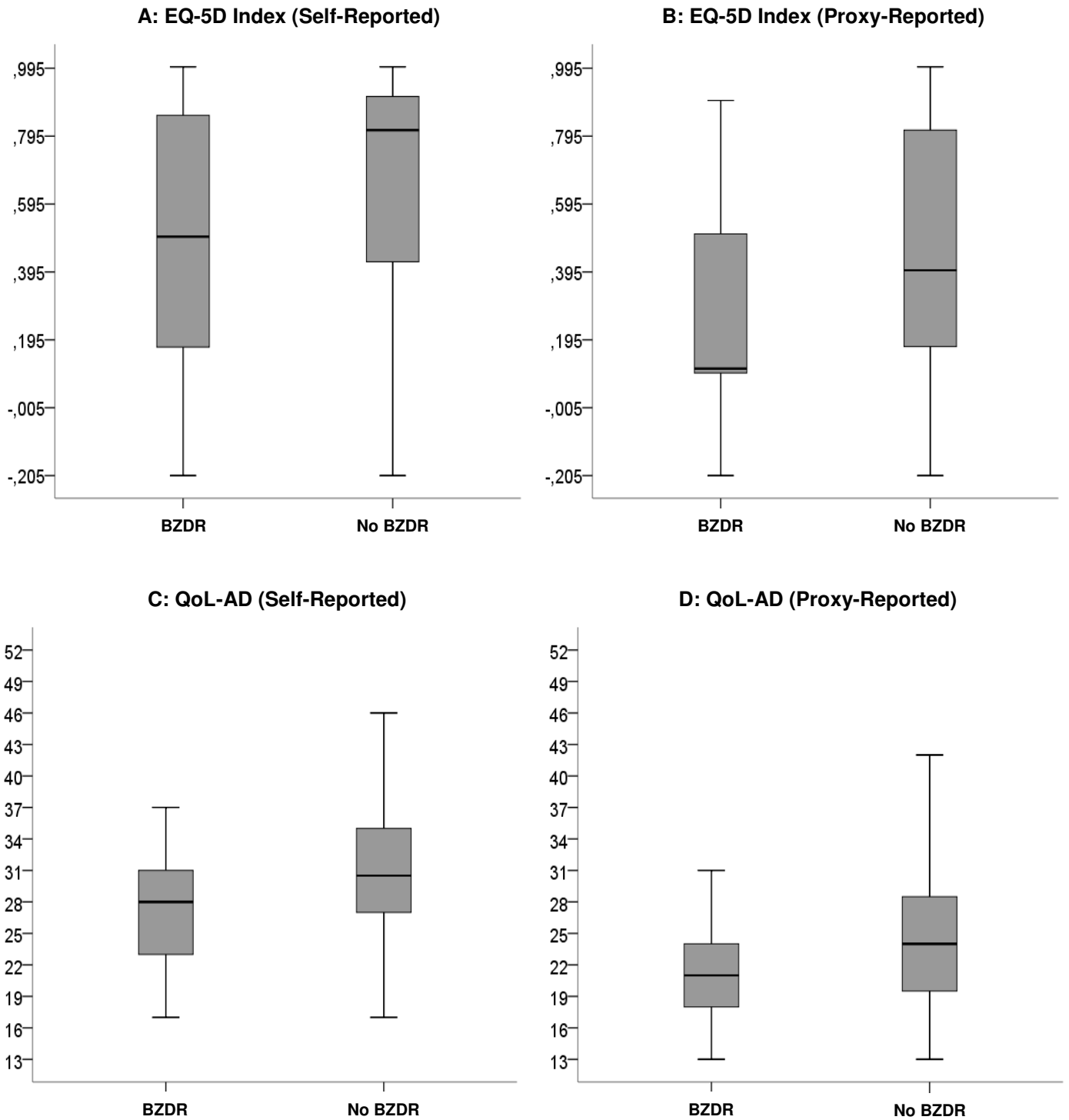


Figure 2: Self- and proxy-reported health-related Quality of Life according to the QoL-AD (A and B) and the EQ-5D Index (C and D) with respect to the prescription of benzodiazepines and related drugs (BZDR). EQ-5D: EuroQol – 5 Dimensions. QoL-AD: Quality of life – Alzheimer’s disease questionnaire.

As illustrated in table 2, the multiple logistic regression analysis showed that patients suffering from depression according to the results of the GDS were at a significantly higher risk of being treated with BZDR (OR 3.85, 95% CI: 1.45 – 10.27). Additionally, patients living in their own home environment showed a considerably lower chance of receiving BZDR compared to nursing home inhabitants (OR 0.33, 95% CI: 0.12 – 0.89). Finally, participants who were seen by neuropsychiatric specialists were medicated with BZDR less often than those patients not treated by neurologists and psychiatrists (OR 0.16, 95% CI: 0.07 – 0.36) (table 2).

Table 2: Multiple logistic regression analysis with the prescription of benzodiazepines and related drugs (BZDR) as dependent variable

Variable	Regression Co-efficient (Log Odds Ratio)	Standard Error	Odds Ratio	95%-Odds Ratio Confidence Interval	p-value
Age	- 0.02	0.03	0.98	0.38 – 0.98	0.379
Gender					
Female					
Male	0.02	0.47	1.02	0.40 – 2.58	0.973
Living Situation					
Nursing Home					
Community-dwelling	- 1.11	0.51	0.33	0.12 – 0.89	0.028
Outpatient Treatment					
No Specialist					
Neuropsychiatric Specialist	- 1.85	0.43	0.16	0.07 – 0.36	<0.001
Care Level, n (%)					
None (Reference)					
Level I	0.74	0.55	2.10	0.72 – 6.12	0.173
Level II or III	0.85	0.69	2.34	0.60 – 9.12	0.219
MMSE (points)					
27-30 (Reference)					
20-26	- 0.79	0.92	0.45	0.07 – 2.76	0.390
10-19	0.04	0.71	1.04	0.26 – 4.21	0.954
0-9	- 0.37	0.69	0.69	0.18 – 2.68	0.591
GDS					
No Depression					
Depression	1.35	0.50	3.85	1.45 – 10.27	0.007
QoL-AD score	- 0.01	0.05	0.99	0.90 – 1.09	0.884
EQ-5D index	0.10	0.78	1.11	0.24 – 5.14	0.895

MMSE: Mini-Mental State Examination. GDS: Geriatric Depression Scale. QoL-AD: Quality of Life - Alzheimer's Disease (self-rated). EQ-5D: EuroQol - 5 Dimensions (self-rated). Hosmer-Lemeshow-test: p = 0.086. Nagelkerkes R² .304

Discussion

In our study, about 12% of the participating dementia patients were medicated with BZDR at least once during the study period. These findings are largely in accordance with the prescription rates of earlier studies ranging from about 5% to 29% depending on the definition of BZDR use [12]. Additionally, earlier evaluations partly included patients with a certain residential status (community-dwelling vs. nursing home inhabitants) and suffering from dementia other than AD, complicating a direct comparison of the findings [9]. A longitudinal study by Montastruc et

al. among 684 community-dwelling patients with mild to moderate AD living in France revealed that 8.5% of the participants were medicated with long-acting BZDR. The authors concluded that the pathophysiological alterations in dementia patients and the pharmacological characteristics of the drugs are insufficiently considered when clinicians make decisions on the pharmaceutical treatment [24]. Rhee et al. found a comparable prescription rate of about 10% in 307 community-dwelling patients suffering from AD, vascular dementia, and other types of dementia [11].

However, some studies reported divergent prescription rates of BZDR. In an evaluation among 448 community-dwelling dementia patients in Germany, about 4% of the participants received BZDR [14]. In contrast, Goeman et al. found a significantly higher prescription rate of more than 31% in 412 Australian dementia patients and reported a medication with at least two BZDR at the same time in 4.5% of all the community-dwelling patients [10]. The authors assumed that BZDR are often used to symptomatically treat sleep disturbances and anxiety, even though evidence for a considerable effectiveness of a long-term treatment on those symptoms is lacking. Taipale et al. prospectively assessed the prescription of psychotropic drugs in more than 69.000 patients in Finland with the incident diagnosis of AD using administrative data. Over one year after the dementia diagnosis, 31% of the patients received BZDR, whereas the prescription rate decreased to 26% six years later. At this follow-up, the use of BZDR in patients with AD was comparable to those not suffering from dementia (25%). Despite the high prescription rate of BZDR, the declining use might indicate a more cautious application of BZDR in the long-run [15].

Additionally, Taipale et al. found that 57% of all BZDR prescriptions were conducted by general practitioners, whereas 6% and 5% of BZDR were prescribed by neurologists and psychiatrists [15]. In our study, AD patients who were not seen by neurologists or psychiatrists showed a higher hazard of a treatment with BZDR. Nevertheless, about 37% of the patients medicated with BZDR were attending neuropsychiatric specialists. Potentially, these findings hint at an insufficient implementation of guideline recommendations in the healthcare facilities [25]. Therefore, the dissemination of recommendations for the therapy of dementia should be evaluated in further studies. Subsequently, effective strategies to implement the guidelines in the healthcare institutions (e.g. by integrating the recommendations in the quality management system) should be applied and the effect on the patients' treatment should be continuously evaluated. Additionally, the implementation of a standardized, inter-sectoral, and transparent documentation of the medication used in dementia patients might assist physicians in the avoidance of inappropriate medication such as BZDR [26]. Until now, evidence for the best treatment strategies for severe sleep disorders and anxiety in patients with dementia is lacking. Especially, antipsychotics are problematic due to their increased risk of morbidity and mortality [6].

Furthermore, our analyses revealed that patients living in long-term care facilities were at a higher risk of being treated with BZDR than community-dwelling participants (22.0% vs. 8.1%, $p < 0.001$). These findings are similar to the results of a study by Huber et al., who reported a prescription rate of 17.3% for BZDR in 8.017 dementia patients living in German nursing homes on the basis of claims data [27]. Also, Jacob et al. described a higher likelihood for institutionalized patients to be medicated with BZDR considering the aggregated data of 61.713 dementia patients in Germany either treated by general practitioners or psychiatrists [28]. Vasudev et al. used claims data to longitudinally assess the dispensing of BZDR in Canadian dementia patients living in long-term care facilities. Thereof, 28% were medicated with BZDR in 2004, while the proportion of BZDR users decreased to 17% in 2013 [29]. Stevenson et al. reported a lower prescription rate of 13% for BZDR among 12.060 nursing home residents. However, the indication was inadequate in 42% of all cases and inhabitants suffering from dementia were at a higher risk of inappropriately receiving BZDR [30].

Table 3: Self-reported problems according to the five EQ-5D dimensions in patients treated with BZDR compared to those not receiving BZDR

EQ-5D Dimensions	Total	BZDR	No BZDR	
	n (%)	n (%)	n (%)	p-value
Mobility				0.201
No Problems (0)	131 (33.2)	15 (30.6)	116 (33.5)	
Any problems (1+2)	193 (48.9)	29 (59.2)	164 (47.4)	
Missing Values	71 (18.0)	5 (10.2)	66 (19.1)	
Self-Care				0.022
No Problems (0)	209 (52.9)	22 (44.9)	187 (54.0)	
Any problems (1+2)	114 (28.9)	22 (44.9)	92 (26.6)	
Missing Values	72 (18.2)	5 (10.2)	67 (19.4)	
Usual activities				0.099
No Problems (0)	127 (32.2)	13 (26.5)	114 (32.9)	
Any problems (1+2)	196 (49.6)	31 (63.3)	165 (47.7)	
Missing Values	72 (18.2)	5 (10.2)	67 (19.4)	
Pain/Discomfort				0.222
No Problems (0)	134 (33.9)	13 (26.5)	118 (34.1)	
Any problems (1+2)	189 (47.8)	31 (63.3)	161 (46.5)	
Missing Values	72 (18.2)	5 (10.2)	67 (19.4)	
Anxiety/Depression				0.035
No Problems (0)	140 (35.4)	13 (26.5)	127 (36.7)	
Any problems (1+2)	183 (46.3)	31 (63.3)	152 (43.9)	
Missing Values	72 (18.2)	5 (10.2)	67 (19.4)	

EQ-5D: EuroQol - 5 Dimensions. BZDR: Benzodiazepines and related Drugs. p-value: Chi-square tests.

Moreover, patients using BZDR reported a significantly lower HrQoL with regards to the self-assessment and the proxy-rating of the QoL-AD and the EQ-5D Index in our study. Considering the single domains of the EQ-5D Index, patients medicated with BZDR showed significantly more often anxiety and a depressed mood in the self-assessment compared to BZDR non-users as shown in table 3. Additionally, BZDR were more often prescribed in patients suffering from depressive syndromes according to the GDS as well as those showing anxiety in the NPI. White et al. evaluated the management of BPSD among 230 dementia patients in an acute hospital setting, revealing that 12% of the patients were treated with BZDR, whereas the presence of anxiety was significantly associated with the use of BZDR [13]. These findings are similar to an evaluation by Maust et al. using the NPI to assess the presence of neuropsychiatric symptoms in dementia patients. The authors found that the degree of anxiety shown by the patients was significantly associated with the risk of being medicated with BZDR [31]. As we did not evaluate the indications for a medication with BZDR in our cohort, it remains unclear whether the prescription was due to the presence of depression and anxiety. Moreover, the continuity of a treatment with BZDR was not assessed. Certainly, knowledge of the initial symptoms leading to a prescription of BZDR and the duration of treatment is crucial as a discontinuation of the medication might cause withdrawal symptoms and rebound effects [32]. Therefore, further studies should evaluate the indications and the length of a BZDR treatment. However, a long-term use of BZDR, particularly with long-acting BZDR, is not in accordance with the current guidelines for the treatment of dementia patients, and a reduction of prescriptions should be strived for. Furthermore, the increased rate of BZDR use in patients fulfilling the diagnostic criteria of mild cognitive impairment or mild dementia is problematic, since this medication can cause a cognitive decline, subsequently complicating the differential diagnosis [33]. In conclusion, a proportion of about 12% of all participants in our study were medicated with BZDR. Especially, AD patients living in nursing homes, reporting depressive syndromes, anxiety, and a diminished HrQoL, as well as those not treated by neurologists or psychiatrists received BZDR significantly more often. Therefore, we suggest improving the awareness of risks of a treatment with BZDR in the healthcare facilities by providing evidence-based information on pharmaceutical therapy in dementia for patients, caregivers and clinicians. Additionally, a continuous evaluation of the implementation process of guideline recommendations should be established in order to diminish the prescription of BZDR.

Finally, our findings have to be interpreted under the consideration of several limitations. Due to the regionally restricted study design, the sample size, and the consecutive recruitment holding the risk of a selection bias, our study does not allow for a representative conclusion regarding the prescription prevalence of BZDR in Germany. Additionally, a recall bias has to be taken into consideration as the participants were asked for information on the pharmaceutical treatment over a period of three months prior to the interview. Furthermore, the recruitment

of patients with cognitive disorders other than AD cannot be fully excluded, because the diagnosis was primarily based on clinical diagnostic criteria (NINCDS-ADRDA). In addition, we used a cross-sectional study design not allowing for an assessment of the longitudinal use of BZDR in the cohort. However, other than the majority of earlier studies on the use of BZDR, we included community-dwelling and institutionalized patients with AD across all severity stages of dementia and evaluated the patients' clinical status by means of standardized questionnaires.

Conflicts of Interest

All authors certify that they have no affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest or non-financial interest in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

Acknowledgments

This study was supported by an unrestricted grant from the Ernst-and-Margot-Faber-Stiftung, Marburg, Germany.

References

1. Prince M, Comas-Herrera, A, Knapp M, Guerchert M, Karagiannidou M. World Alzheimer Report 2016: Improving healthcare for people living with dementia. *Alzheimer's Disease International* 2016: 6-20
2. Ziegler U, Doblhammer G. Prevalence and incidence of dementia in Germany—a study based on data from the public sick funds in 2002. *Gesundheitswesen* 2009; 71(5): 281-290
3. Prince M, Bryce R, Albanese E, Wimo A, Ribeiro W, Ferri C-P. The global prevalence of dementia: a systematic review and metaanalysis. *Alzheimers Dement* 2013; 9(1): 63-75.
4. Tampi R-R, Tampi D-J. Efficacy and tolerability of benzodiazepines for the treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia: a systematic review of randomized controlled trials. *Am J Alzheimers Dis Other Demen* 2014; 29(7): 565-74
5. Lapeyre-Mestre M. A Review of Adverse Outcomes Associated with Psychoactive Drug Use in Nursing Home Residents with Dementia. *Drugs Aging*. 2016; 33(12): 865-888
6. Maust DT, Kim HM, Seyfried LS, Chiang C, Kavanagh J, Schneider LS, Kales HC. Antipsychotics, other psychotropics, and the risk of death in patients with dementia: number needed to harm. *JAMA Psychiatry* 2015; 72(5): 438-445
7. Deuschl G, Maier W (2016). S3-Leitlinie Demenzen. In: Deutsche Gesellschaft für Neurologie (edt.) Leitlinien für Diagnostik und Therapie in der Neurologie. Online: www.dgn.org/leitlinien, last updated January 24, 2016 (accessed on October 10, 2017)
8. Gray SL, Dublin S, Yu O, Walker R, Anderson M, Hubbard RA, Crane PK, Larson EB. Benzodiazepine use and risk of incident dementia or cognitive decline: prospective population based study. *BMJ* 2016; 352: i90. doi: 10.1136/bmj.i90
9. Patel T, Slonim K, Lee L. Use of potentially inappropriate medications among ambulatory home-dwelling elderly patients with dementia: A review of the literature. *Can Pharm J (Ott)* 2017; 150(3): 169-183
10. Goeman D, Harvey K, Lee C-Y, Petrie N, Beanland C, Culhane C, Koch S. How Prolific is Psychotropic Medicines Use in People with Dementia in Australia Within the Community Setting? A Retrospective Analysis. *Drugs Real World Outcomes* 2015; 2(3): 289-298

11. Rhee Y, Csernansky J-G, Emanuel L-L, Chang C-G, Shega J-W. Psychotropic medication burden and factors associated with antipsychotic use: an analysis of a population-based sample of community-dwelling older persons with dementia. *J Am Geriatr Soc* 2011; 59(11): 2100-2107
12. Tolppanen A-M, Voutilainen A, Taipale H, Tanskanen A, Lavikainen P, Koponen M, Tiihonen J, Hartikainen S. Regional changes in psychotropic use among Finnish persons with newly diagnosed Alzheimer's disease in 2005-2011. *PloS One* 2017; 12(3): e0173450
13. White N, Leurent B, Lord K, Scott S, Jones L, Sampson E-L. The management of behavioural and psychological symptoms of dementia in the acute general medical hospital: a longitudinal cohort study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2017; 32(3): 297-305
14. Wucherer D, Eichler T, Hertel J, Kilimann I, Richter S, Michalowsky B, Thyrian J-R, Teipel S, Hoffmann W. Potentially Inappropriate Medication in Community-Dwelling Primary Care Patients who were Screened Positive for Dementia. *J Alzheimers Dis* 2017; 55(2): 691-701
15. Taipale H, Koponen M, Tanskanen A, Tolppanen A-M, Tiihonen J, Hartikainen S. High prevalence of psychotropic drug use among persons with and without Alzheimer's disease in Finnish nationwide cohort. *Eur Neuropsychopharmacol* 2014; 24(11): 1729-1737
16. Blacker D, Albert M-S, Bassett S-S, Go R-C, Harrell L-E, Folstein M-F (1994). Reliability and validity of NINCDS-ADRDA criteria for Alzheimer's disease. The National Institute of Mental Health Genetics Initiative. *Arch Neurol* 1994; 51: 1198-1204
17. Reese J-P, Hessmann P, Seeberg G, Henkel D, Hirzmann P, Rieke J, Baum E, Dannhoff F, Müller M-J, Jessen F, Geldsetzer M-B, Dodel R. Cost and care of patients with Alzheimer's disease: clinical predictors in German health care settings. *J Alzheimers Dis* 2011; 27(4): 723-736
18. Folstein M-F, Folstein S-E, McHugh P-R. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res* 1975; 12: 189-198
19. Galasko D, Bennett D, Sano M, Ernesto C, Thomas R, Grundman M, Ferris S. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis Assoc Disord* 1997; 11(2): 33-39
20. Cummings J-L, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi D-A, Gornbein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology* 1994; 44: 2308-2314

21. Yesavage J-A, Brink T-L, Rose T-L, Lum O, Huang V, Adey M, Leirer V-O. Development and validation of a geriatric depression screening scale: a preliminary report. *J Psychiatr Res* 1982; 17: 37-49
22. Logsdon R-G, Gibbons L-E, McCurry S-M, Teri L. Assessing quality of life in older adults with cognitive impairment. *Psychosom Med* 2002; 64: 510-519
23. Brooks R. EuroQol: the current state of play. *Health Policy* 1996; 37(1): 53-72
24. Montastruc F, Gardette V, Cantet C, Piau A, Lapeyre-Mestre M, Vellas B, Montastruc J-L, Andrieu S. Potentially inappropriate medication use among patients with Alzheimer disease in the REAL.FR cohort: be aware of atropinic and benzodiazepine drugs! *Eur J Clin Pharmacol* 2013; 69(8): 1589-1597
25. Grol R, Grimshaw J. From best evidence to best practice: effective implementation of change in patients' care. *Lancet* 2003; 362(9391): 1225-1230
26. Fiss T, Thyrian J-R, Fendrich K, van den Berg N, Hoffmann W. Cognitive impairment in primary ambulatory health care: pharmacotherapy and the use of potentially inappropriate medicine. *Int J Geriatr Psychiatry* 2013; 28(2): 173-181
27. Huber M, Kölzsch M, Rapp M-A, Wulff I, Kalinowski S, Bolbrinker J, Hofmann W, Scholze J, Dräger D, Kreutz R. Antipsychotic drugs predominate in pharmacotherapy of nursing home residents with dementia. *Pharmacopsychiatry* 2012; 45(5): 182-188
28. Jacob L, Bohlken J, Kostev K. Prescription patterns and drug costs in German patients with dementia in nursing homes and home-care settings. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2017; 55(1): 9-15
29. Vasudev A, Shariff S-Z, Liu K, Burhan A-M, Herrmann N, Leonard S, Mamdani M. Trends in Psychotropic Dispensing Among Older Adults with Dementia Living in Long-Term Care Facilities: 2004-2013. *Am J Geriatr Psychiatry* 2015; 23(12): 1259-1269
30. Stevenson D-G, Decker S-L, Dwyer L-L, Huskamp H-A, Grabowski D-C, Metzger E-D, Mitchell S-L. Antipsychotic and benzodiazepine use among nursing home residents: findings from the 2004 National Nursing Home Survey. *Am J Geriatr Psychiatry* 2010; 18(12): 1078-1092
31. Maust D-T, Langa K-M, Blow F-C, Kales H-C. Psychotropic use and associated neuropsychiatric symptoms among patients with dementia in the USA. *Int J Geriatr Psychiatry* 2017; 32(2): 164-174

32. Wolter DK. Discontinuation of benzodiazepines in old age: When and if so, how? *Z Gerontol Geriatr* 2017; 50(2): 115-122
33. Airagnes G, Pelissolo A, Lavallée M, Flament M, Limosin F. Benzodiazepine Misuse in the Elderly: Risk Factors, Consequences, and Management. *Curr Psychiatry Rep* 2016; 18(10): 89