

Aus dem Institut für Gesundheitsökonomie und klinische Epidemiologie  
der Universität zu Köln

Direktor (beurlaubt):

Universitätsprofessor Dr. med. Dr. Sc. (Harvard) K.W. Lauterbach MdB

Kommissarische Direktorin:

Universitätsprofessorin Dr. med. S.A.K. Stock

Versorgungsforschung zu Kosten, Persistenz und Nichtwiederkehr von Depressionsbehandlung

mit Routinedaten der gesetzlichen Krankenversicherung

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Würde eines doctor rerum medicinalium

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Universität zu Köln

vorgelegt von

Christoph Johann Wagner

aus Dettelbach

promoviert am 15. März 2019

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität zu Köln 2019



Die dieser Arbeit zugrunde liegenden routinemäßigen Abrechnungsdaten der gesetzlichen Krankenversicherung wurden ohne meine Mitarbeit in der BARMER für wissenschaftliche Auswertungen vorbereitet und auf einer großen tabellenbasierten relationalen Datenbank bereitgestellt.

Die Auswahl der relevanten Daten, deren Zusammenführung und deskriptive sowie induktive Analyse sind von mir selbst ausgeführt worden. Hierbei unterstützten mich Privatdozent Dr. med. Andreas Gerber-Grote (IQWiG) und Astrid Seidl (IQWiG).

Die behandelten Fragestellungen wurden von mir selbst ausgewählt in Absprache mit Universitätsprofessorin Dr. med. Stephanie Stock (IGKE), Privatdozent Dr. med. Andreas Gerber-Grote (ehemals IQWiG) und Dr. med. Ursula Marschall (BARMER).

Die Studiendesigns wurden von mir selbst ausgewählt. Die statistischen Methoden wurden von mir selbst ausgewählt und abgestimmt mit Guido Büscher, Christina Samel sowie Privatdozent Dr. Björn Stollenwerk (Helmholtz Zentrum München).

Die Ergebnisse wurden eigenständig von mir hinsichtlich der Beantwortung der Studienfrage interpretiert und bewertet. Die dieser Arbeit sowie den Publikationen zugrunde liegende Literaturrecherche wurde im Einklang mit den wissenschaftlichen Anforderungen von mir selbstständig durchgeführt.

## **Danksagung**

**Frau Universitätsprofessorin Dr. med. Stephanie Stock** danke ich sehr herzlich für die kontinuierliche inhaltliche und persönliche Unterstützung, sowie dafür, dass Sie mit ihrer Bereitschaft zur Betreuung dieser Arbeit, diese Arbeit und eine entsprechende Vereinbarung mit dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) und der BARMER gesetzliche Krankenversicherung überhaupt erst ermöglichte.

**Herr Professor Dr. med. Andreas Gerber-Grote** war als Leiter des Ressorts Gesundheitsökonomie am IQWiG mein Vorgesetzter. Ihm gilt ebenfalls mein ganz besonderer Dank für die organisatorische Ermöglichung und inhaltliche Initialisierung dieser Arbeit, sowie für seine Unterstützung bei der Analyse der Depressionskosten.

**Dr. Charalabos-Markos Dintsios** unterstützte als stellvertretender Ressortleiter des Ressorts Gesundheitsökonomie am IQWiG ebenfalls meine ersten, weiteren und letzten Schritte der Promotion. Ich danke Ihm ausdrücklich und herzlich besonders für fachliche Diskussionen, die mich bei Methoden-Entscheidungen unterstützten, für kritische Anmerkungen zu Textentwürfen, sowie für ermutigende Worte zur richtigen Zeit.

**Privatdozent Dr. Björn Stollenwerk** sowie **Privatdozent Dr. med. Florian Metzger** danke ich ausdrücklich für ihre Experten-Unterstützung als Koautoren, wertvolle Anregungen, sowie geduldiges Beantworten meiner Fragen zu Statistik und Psychiatrie.

Den Koautoren **Dr. med. Ursula Marschall, Helmut L'Hoest, Christoph Sievers**, Mitarbeiter der **BARMER** danke ich für inhaltliche Beiträge zu den Publikationen, sowie für einen Workshop mit fachlich fokussierten kritischen Fragen, die mir sehr halfen, mein Vorgehen zu reflektieren.

**Dr. med. Ursula Marschall, Dr. Stefan Dudey, Joachim Saam, Janine Schwarz**, Mitarbeiter der **BARMER** (teils ehemalig), danke ich ausdrücklich für die rechtliche, organisatorische und technische Ermöglichung einer stets reibungsfreien Daten-Nutzung. Das lief großartig !

**Dr. Dirk Müller** und **Dusan Simic** vom **IGKE** danke ich v.a. für Unterstützung bei Promotionsverfahren und Ressourcennutzung. **Christina Samel** und **Guido Büscher**, ehemalig vom **IGKE**, danke ich für hilfreiche fachliche Anregungen zu statistischen Auswertungen.

Der **AOK Nordost** als meinem Arbeitgeber und insbesondere dem Vorgesetzten **Kay Wilke-Schultz** danke ich für unterstützende Ermöglichung dieser berufsbegleitenden Promotion.

Eine Promotion erfordert ein soziales und familiäres Umfeld das verlässlich mit Rat und Tat zur Seite steht. Mein ganz besonderer Dank für unterstützende Begleitung gilt: **Andrea, Anna, Björn, Björn, Christian, Folker, Irmela, Markos, Max, Miriam, Peter, Sabine, Sabine, Sarah, Saisa, Volker.**

**Dem lebendigen Geist**

(gemäß Professor Friedrich Gundolf, Universität Heidelberg)

**sowie posthum**

**Dr. rer. Biol. Hum. Dipl.-Geogr. Sigrid Droste**

## Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis .....	7
1 Einleitung - Versorgungsforschung zu Depression mit GKV-Daten .....	8
1.1 Versorgungsforschung und Forschungsbedarf für Depression .....	9
1.2 Die Analyse depressionsbezogener Kosten .....	12
1.3 Die Längsschnittanalyse von depressionsbezogener Behandlung .....	18
1.3.1 Die Ausgangssituation zu Längsschnittanalysen zu Depression in Deutschland .....	18
1.3.2 Approximation des Depressionsverlaufs mit sektorenübergreifenden GKV-Daten .....	20
1.4 Darstellung der Fragestellung .....	23
2 Depressionsbezogene Behandlung und Kosten .....	24
2.1 Abstract.....	24
2.2 Introduction.....	25
2.3 Methods .....	27
2.4 Results .....	33
2.5 Discussion .....	37
2.6 Acknowledgements .....	41
3 Persistenz und Nichtwiederkehr von depressionsbezogener Behandlung .....	43
3.1 Abstract.....	43
3.2 Introduction.....	44
3.3 Methods .....	45
3.4 Results .....	54
3.5 Discussion.....	57
3.6 Acknowledgements .....	64
4 Diskussion .....	67
4.1 Neue Erkenntnisse zu depressionsbezogenen Kosten.....	67
4.1.1 Hauptergebnis und vergleichende Einordnung.....	67
4.1.2 Wesentliche Stärken und Schwächen der GKV-Daten-Analyse mit neuer Methode ....	69
4.1.3 Schlussfolgerungen für Versorgungspraxis und Versorgungsforschung .....	69
4.2 Neue Erkenntnisse zu Persistenz und Nichtwiederkehr depressionsbezogener Behandlung ..	70
4.2.1 Hauptergebnis und vergleichende Einordnung.....	70
4.2.2 Wesentliche Stärken und Schwächen der GKV-Datenanalyse mit neuer Methode.....	72
4.2.3 Schlussfolgerung für Versorgungspraxis und Versorgungsforschung .....	73
4.3 Neue Erkenntnisse zur Alltagswirksamkeit depressionsbezogener Behandlung .....	74
4.4 Weiterführende Methodenreflektion für Versorgungsforschung mit GKV-Routinedaten ....	77
4.4.1 Detailliertere GKV-Daten-Analysen erfordern Einschränkungen der Repräsentativität	77
4.4.2 Für Komorbidität verbleibt Forschungsbedarf .....	78
4.4.3 Neue Möglichkeit zur Analyse langfristiger Ergebnisqualität - mit Einschränkungen..	79
5 Zusammenfassung.....	81
6 Literaturverzeichnis.....	84
7 Vorabveröffentlichungen von Teilergebnissen .....	104
8 Anhang: Abbildungs- und Tabellenverzeichnis.....	105
9 Lebenslauf .....	106

## Abkürzungsverzeichnis

DB	Depressionsbezogene Behandlung
DRC	Depression-related costs
DRT	Depression-related treatment
DSM IV	Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Version IV
DTPQ	Depression treatment person quarter
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab, Verzeichnis vertragsärztlicher Leistungen
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICD-10	International classification of diseases, Version 10
IGKE	Institut für Gesundheitsökonomie und klinische Epidemiologie der Universität zu Köln
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
MDE	Major depressive episode (according to DSM-IV/DSM-III-criteria)
MG	Morbiditätsgruppe gemäß Systematik morbiditätsorientierter Risikostrukturausgleich
PQ	Person quarter
RCT	Randomised controlled trial
SGB	Sozialgesetzbuch
SHI	Statutory health insurance
VF	Versorgungsforschung
WIdO	Wissenschaftliches Institut der Ortskrankenkassen (AOK)

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird in der vorliegenden Dissertation bei Sammelbezeichnungen (Versicherte, Patienten, Ärzte, usw.) durchgängig die männliche Sprachform verwendet. Damit sind weibliche und männliche Personen stets gleichermaßen gemeint.

Die gesetzliche Krankenkasse BARMER GEK änderte zum Januar 2017 ihren Namen in BARMER im Zuge der Vereinigung mit der Deutschen BKK. Die beiden Publikationen (Abschnitte 2 und 3) verwenden den Namen BARMER GEK. Dieser war zur Zeit der Publikationserstellung gültig. Der übrige Text der Dissertation verwendet den aktuell gültigen Namen BARMER.



## 1 Einleitung - Versorgungsforschung zu Depression mit GKV-Daten

Mindestens 14% aller Einwohner Deutschlands erfüllen mindestens einmal im Leben die Kriterien einer unipolaren Depression (Paykel et al., 2005; Wittchen & Jacobi, 2005; Wittchen et al., 2006). Depression ist die zweithäufigste psychische Erkrankung nach Angststörungen, und kostet am meisten behinderungsbereinigte Lebensjahre, noch vor Demenz und Alkoholsucht (Wittchen et al., 2011). Depression verursacht hohe gesellschaftliche Kosten durch Produktivitätsverlust, Erwerbsunfähigkeit, Frühberentung, hohe indirekte Krankheitskosten durch Lohnersatzleistungen (Grobe et al., 2006; RKI, 2010a), sowie hohe direkte Krankheitskosten, maßgeblich durch stationäre Behandlung (Kleine-Budde et al., 2013).

Institutionen der Gesundheitsversorgung beschreiben Epidemiologie und Versorgung von Depression in Deutschland. Dazu verwenden sie Routinedaten der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-Daten) schwerpunktmäßig (Melchior et al., 2014; Techniker-Krankenkasse, 2015; WIdO, 2014), zusätzlich (G-BA, 2011; IQWiG, 2013; RKI, 2010a), oder indirekt über Publikationen (IQWiG, 2017b). Aus der *Makro-Perspektive* einer Gesamtpopulation ermöglichen GKV-Daten ein sektorenübergreifend lückenloses Bild der Versorgungsleistungen für Depression. (Bramesfeld et al., 2007a; Grobe et al., 2006; IGES, 2014; Klauber et al., 2014; Rothgang & Müller, 2015).

GKV-Daten sind jedoch Routinedaten für die Verwaltung und Abrechnung, die nicht gezielt für spezifischere Forschungsfragen erhoben werden. Für Analysen aus der *Mikro-Perspektive* eines einzelnen Patienten und für spezifische Fragestellungen zeigen GKV-Daten Lücken und Limitationen und erfordern eine belastbare kritische Interpretation (Benchimol et al., 2015; Hemkens et al., 2016a; Hoffmann, 2009; Schneeweiss & Avorn, 2005; Swart, 2017; Swart & Heller, 2007).

GKV-Daten können als Verhaltensspur eines Individuums verstanden werden (Pfaff et al., 2005). Bei der Interpretation sind Limitationen zu beachten (Hoffmann et al., 2007; Schubert et al., 2010b; Swart et al., 2014; Wagner, 2014). Zum Beispiel muss eine abgerechnete Arzneimittelverordnung nicht immer bedeuten, dass ein Medikament auch eingenommen wurde. Information zu privat finanzierten Gesundheitsleistungen fehlt. Eine ICD-10 Diagnose muss nicht immer alleinig aus medizinischen Gründen kodiert werden. Feinere klinische Meßwerte fehlen. Bestimmte Merkmale wie z.B. Beruf werden nicht für alle Versicherten gleich vollständig erhoben oder fehlen gänzlich. Derartige Limitationen können Rückschlüsse auf die tatsächliche Morbidität einschränken.

Unter Beachtung solcher Limitationen beantworteten einige Studien bereits spezifischere Forschungsfragen zu Depression in Deutschland mit GKV-Daten. Diese geben Orientierung zu Analysemethoden und Ergebnisinterpretation (Boenisch et al., 2011; Bramesfeld et al., 2007a, 2010; Bramesfeld et al., 2007b; Freytag et al., 2017; Hoffmann et al., 2012; Jacob & Kostev, 2016; Kleine-Budde et al., 2013; von Wolff et al., 2015). Fragen insbesondere zu detaillierten patientenbezogenen Kosten von Depres-

sionsbehandlung (siehe Abschnitte 1.2, 2, 4.1), sowie zu einer patientenbezogenen engmaschigen Längsschnittanalyse des Krankheitsbehandlungsverlaufes für mehr als zwei Jahre (siehe Abschnitte 1.3, 3, 4.2) blieben bislang jedoch weitgehend unbeantwortet (G-BA, 2011; König & Konnopka, 2009; Luppá et al., 2007; Riedel-Heller et al., 2008).

Für das Projekt „Kosten-Nutzen-Bewertung von Antidepressiva“ (IQWiG, 2013) stellte die BARMER dem Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) umfangreiche GKV-Daten zur Verfügung. Diese Dissertation ist das Ergebnis einer zusätzlichen Vereinbarung zwischen Prof. Dr. Windeler (IQWiG), Prof. Dr. Andreas Gerber-Grote (ehemals IQWiG), Prof. Dr. Stephanie Stock (Institut für Gesundheitsökonomie und Klinische Epidemiologie, Universitätsklinikum Köln, IGKE) und Christoph Wagner (ehemals IQWiG), sowie Dr. Rolf-Ulrich Schlenker und Dr. Ursula Marschall (BARMER). IQWiG-Ressourcen und BARMER-Daten wurden bereitgestellt für einen Erkenntnisgewinn über:

- (i) Informationen zu Behandlung und Kosten der unipolaren Depression in der GKV, und
- (ii) Informationen zum längerfristigen Verlauf der Depressionsbehandlung sowie ihrer Effektivität

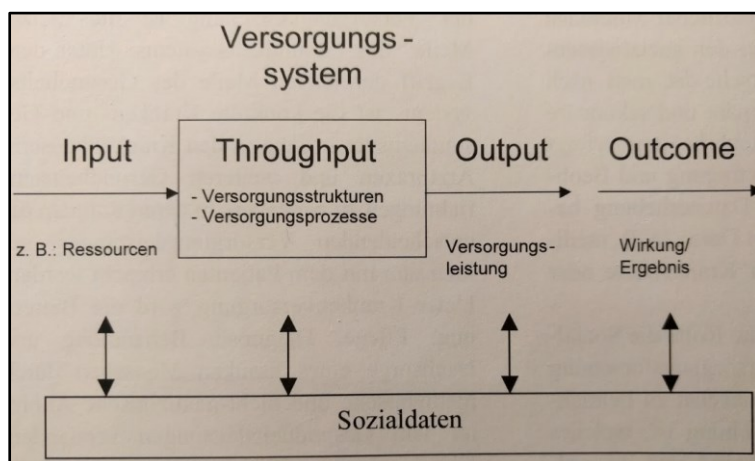
Im Folgenden werden der Forschungsbedarf für Depression und für Versorgungsforschung mit GKV-Daten hergeleitet; zum einen allgemein (Abschnitt 1.1), zum anderen spezifisch für depressionsbezogene Kosten (Abschnitt 1.2), sowie für den Verlauf depressionsbezogener Behandlung (DB, Abschnitt 1.3). Danach schließt die Einleitung mit der Darstellung der Fragestellung (Abschnitt 1.4).

Der Begriff „Depression“ umfasst in dieser Arbeit die unipolare Depression, oder Englisch „Major Depressive Disorder“. „Bipolare affektive Störungen“ werden als eigenes Krankheitsbild verstanden. Sie sind nicht Gegenstand dieser Arbeit (AWMF, 2015; IQWiG, 2017b).

### **1.1 Versorgungsforschung und Forschungsbedarf für Depression**

Versorgungsforschung (VF) ist „ein fachübergreifendes Forschungsgebiet, das die Kranken- und Gesundheitsversorgung und ihre Rahmenbedingungen beschreibt und kausal erklärt, zur Entwicklung wissenschaftlich fundierter Versorgungskonzepte beiträgt, die Umsetzung neuer Versorgungskonzepte begleitend erforscht und die Wirksamkeit von Versorgungsstrukturen und -Prozessen unter Alltagsbedingungen evaluiert“ (Pfaff, 2003, S. 13). Forschungsgegenstand ist das Versorgungssystem als Teil- und Mikroebene eines Gesundheitssystems (Abbildung 1) (Schwartz & Busse, 2003).

Abbildung 1: Sozialdaten und das systemtheoretische Modell des Versorgungssystems



Quelle: (Pfaff et al., 2005)

Häufig genannte Forschungsziele der VF zur Verbesserung des Versorgungssystems an unterschiedlichen Ansatzpunkten (Abbildung 1) sind universeller Zugang, bedarfsgerechte Versorgung, Qualität der Leistungserbringung, kosteneffektive Leistungserbringung, funktionierende Finanzierung, sowie als Endresultat eine kurz- oder längerfristig bessere Gesundheit oder Lebensqualität (Badura et al., 2001; Bundesärztekammer, 2004; Busse, 2016; Lohr & Steinwachs, 2002; Pfaff et al., 2010; Rothgang & Müller, 2015; Schmacke, 2007; Scott & Campbell, 2002). Im Sinne einer anvisierten Verbesserung des Versorgungssystems kann VF Allokationsentscheidungen unterstützen (Pfaff et al., 2011; Pfaff & Schrappe, 2012).

VF untersucht u.a. mit Implementierungsforschung, in wie weit im Versorgungsalltag eine Population, von einer Gesundheitstechnologie oder einer sonstigen (organisatorischen) Veränderung des Versorgungssystems profitiert (Glaeske et al., 2009; Horner, 2017; Neugebauer et al., 2008; Pfaff & Schrappe, 2012; Schaefer et al., 2014; Schmacke, 2004; Schrappe & Pfaff, 2016). Eine Effektivitätsminderung oder -Verstärkung unter Alltagsbedingungen versus Laborbedingungen soll als *Effektivitätslücke* möglichst genau belegt werden (Pfaff & Schrappe, 2012). Unter Umständen gelingt es, Störgrößen zu identifizieren, die eine Effektivitätslücke oder eine Diskrepanz zwischen interner und externer Validität erklären können (Busse, 2016; Schaefer et al., 2014; Schmacke, 2004).

Als wichtige Entwicklungsaufgabe für VF wird die Weiterentwicklung von Standards und spezifischen Methoden der VF benannt (Pfaff & Kaiser, 2006; Pfaff & Schrappe, 2012; Schrappe & Pfaff, 2016). Neugebauer et al. (2008, S. 87) spezifiziert hierfür u.a. Entwicklungsbedarf in „der Formulierung und Anwendung belastbarer naturalistischer Studiendesigns<sup>1</sup>, insbesondere der Durchführung von „Effectiveness-Studien“ und „der Formulierung von biometrisch notwendigen Methoden zur Analyse unkontrollierter Längsschnittdaten der Versorgungsepidemiologie“. Zugang zu bestimmten Da-

<sup>1</sup> Naturalistische Studiendesigns untersuchen einen Sachverhalt unter lebensweltlichen Bedingungen im natürlichen Umfeld der Patientenversorgung (RKI, 2010b).

tenkörpern kann ein Anlass für entsprechende methodische Weiterentwicklungen sein (Glaeske et al., 2009).

Im Sinne der Definition von VF (Beginn Abschnitt 1.1) beschreibt diese Dissertation depressionsbezogene Behandlung (DB) - oder Inanspruchnahme depressionsbezogener GKV-Leistungen - vorwiegend anhand von Kosten sektorenübergreifend mit einer neuen Detailtiefe (Abschnitte 1.2, 2, 4.1). In Abschnitt 1.2 wird erläutert, welche Messprobleme bestehen bei der Analyse von depressionsbezogener/n Behandlung und Kosten. Versorgungsforscher und Psychiater fordern zudem eine bessere sektorenübergreifende Beschreibung eines lückenlosen Gesamtbildes der Depressionsversorgung (Bramesfeld & Riedel-Heller, 2008; Gaebel et al., 2010; Klauber et al., 2014; Pietsch et al., 2011). Dies erfolgt ebenfalls vorwiegend mit der Analyse depressionsbezogener Kosten (Abschnitt 2, Table 1).

Im Sinne der Definition von VF beschreibt diese Dissertation den längerfristigen Verlauf einer depressionsbezogenen Behandlung mit GKV-Daten (Abschnitte 1.3, 3, 4.2). Hierfür besteht Forschungsbedarf (siehe Abschnitt 1.3.1) in folgenden Aspekten: (i) Epidemiologische Forschungsergebnisse in Deutschland zum längerfristigen Depressionsverlauf, d.h. zur Dauer bis zu einer vollständigen Remission oder zum (Nicht-)Eintritt eines Rezidivs sind lückenhaft. (ii) Zum langfristigen Behandlungserfolg, und welche Faktoren mit diesem assoziiert sind, gibt es im Sinne der Präventionsforschung nur wenig Erkenntnisse. (iii) Es bedarf einer Methodenweiterentwicklung für längsschnittliche Beobachtungsstudien.

Im Sinne der Definition von VF untersucht diese Dissertation Kausalzusammenhänge in multivariaten Analysen und generiert erste Hypothesen zur Behandlungswirksamkeit im Versorgungsalltag für den längerfristigen Verlauf von DB (Abschnitte 3 und 4.3). Neben bereits genanntem generellem Forschungsbedarf zur Effektivitätslücke konstatieren auch Psychiater einen Forschungsbedarf zur Analyse der Wirksamkeit der Depressionsversorgung unter Alltagsbedingungen: „Der Schwerpunkt der Depressionsforschung und Forschungsförderung auf biologische und molekulare Aspekte verfehlt die Wirklichkeit depressiver Erkrankungen. [...] Gleichzeitig und spezifisch muss die Versorgungsforschung gestärkt werden. Von den Ergebnissen sind Informationen zu erwarten, wie der Graben zwischen Versorgungswirklichkeit und -möglichkeit überwunden werden kann. So wissen wir noch zu wenig über die Depressionsbehandlung in vivo, d.h. ausserhalb von klinischen Studien“ Stoppe et al. (2006, S. 475). Ebenso fordern Gaebel et al. (2010): „Evaluationsstudien auf dem Gebiet relativer Wirksamkeit“.

## 1.2 Die Analyse depressionsbezogener Kosten

Es ist Aufgabe der VF, die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen zu beschreiben. Das geschieht in dieser Arbeit mit einer Kostenanalyse. Obwohl Kostenanalysen zunächst der Gesundheitsökonomie zuzuordnen sind, erfüllen sie im Falle detaillierter Abbildung von Inanspruchnahme auf Patientenebene und im Falle von Zusammenhangsanalysen auch Aufgaben der VF. Das soll im Verlauf dieses Abschnitts herausgearbeitet werden.

Am Beispiel der S3-Leitlinie unipolare Depression (AWMF, 2015) wird ersichtlich, dass die Schätzung depressionsbezogener Kosten in Deutschland unsicher ist: Die Langfassung dieser Leitlinie Version 1.3 vom Januar 2012 (AWMF, 2012, S. 172) benannte depressionbezogene Kosten: „Kostenanteile für die spezifische Depressionsbehandlung betragen pro Kopf und Jahr rund 2.000 Euro“ unter Berufung auf eine Kostenanalyse von Salize et al. (2004), und verwies auf Inkonsistenz verfügbarer Daten zu durchschnittlichen Behandlungskosten eines an einer depressiven Störung erkrankten Patienten. Die Langfassung der S3-Leitlinie für unipolare Depression, 2. Auflage, Version 1 vom November 2015 (AWMF, 2015, S. 21), benannte im vergleichbaren Textabschnitt deutlich niedrigere depressionsbezogene Kosten: „für die 131 als depressiv diagnostizierten Patienten durchschnittliche Pro-Kopf-Kosten von 686 Euro pro Jahr“ unter Berufung auf eine Kostenanalyse von Friemel et al. (2005) und belegte damit im Versionsverlauf eine relevante Heterogenität der Kostenschätzung (Dintsios & Wagner, 2017).

Diese Unsicherheit der Auswahl eines verlässlichen und repräsentativen Kostenergebnisses reflektiert die Ausgangssituation zu bisherigen Kostenanalysen zu Depression. Die Probleme von Kostenstudien zu Depression Deutschland wurden von einer Arbeitsgruppe im Modell-Projekt „Verfahren zur verbesserten Versorgungsorientierung am Beispielthema Depression“ des gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA, 2011) sehr gut zusammengefasst. Die Arbeitsgruppe untersuche bis dato vorhandene Kostenanalysen in Deutschland, die maßgeblich mit der Methode der „bottom up“ Kostenanalyse auf Ebene des einzelnen Patienten maßgeblich indikationsspezifische Kosten von Depression erhoben. Die Autoren dieser Kostenanalysen waren Friemel et al. (2005); Gandjour et al. (2004); Luppä et al. (2008b); Salize et al. (2004); Stamm et al. (2007). Die Arbeitsgruppe des G-BA folgte (G-BA, 2011, S. 82):

„Die große Spannweite der in den vorgestellten Studien ermittelten gesundheitsökonomischen Konsequenzen der Depressionen in Deutschland ist auf die Heterogenität der Studien hinsichtlich der untersuchten Populationen, des Versorgungssettings, der Kostenerfassung, der teilweise fehlenden Diagnosevalidierung und der sehr unterschiedlichen Modellannahmen zurückzuführen“.

Seither erschien nach Autorenkenntnis eine weitere „bottom up“ Kostenanalyse von indikationsspezifischen Kosten zu Depression mit GKV-Daten in Deutschland. Kleine-Budde et al. (2013) analysierte

Depressionskosten mit dem genaueren Zuordnungskriterium ICD-10-Diagnose für eine Population eher älterer Patienten in Sachsen. Aufgrund der regional und altermäßig besonderen Population „ad- diert“ die Studie zur Heterogenität der Kostenergebnisse. Aufgrund der genaueren Kostenzuordnung per Diagnose liefert die Studie einen wichtigen Methodenvorschlag für diese Arbeit und für eine de- tailtiefere Nutzung von GKV-Daten.

In der Lehre der Gesundheitsökonomie gibt es für Kostenstudien eine relevante Variabilität von Me- thoden und Perspektiven. Müller et al. (2017) entwickelten eine Checkliste zur Erstellung/Bewertung von Kostenstudien, und um eine Einordnung in diese Variabilität zu ermöglichen. Für ein besseres Verständnis von möglicher Heterogenität von Kostenergebnissen erfolgt an dieser Stelle eine kurze Einordnung verfügbarer Methoden der Krankheitskostenanalyse. Dies geschieht zum Verständnis wesentlicher Inkonsistenz, zur Herausarbeitung des hier bearbeiteten Problems und der Bedeutsamkeit für die VF, sowie zum Verständnis der späteren Ergebnisdiskussion. Im Kern werden unterschieden: „*Top down*“ *Kostenanalysen* die aggregierte Daten verwenden, und „*bottom up*“ *Kostenanalysen* die Kosten im Detail bei einzelnen Patienten oder Leistungserbringern erheben.

**Abbildung 2: Matrix der Messgenauigkeit und der Methoden der Kostenbestimmung**

		Resource use	
		-	+
Unit costs	-	Top down gross costing	Top down microcosting
	+	Bottom up gross costing	Bottom up microcosting

Quelle: (Tan et al., 2009)

Für „*top down*“ *Kostenanalysen* werden Gesundheitsgesamtkosten mit Schlüsseln und Annahmen, wie zum Beispiel der Häufigkeit von ICD-10 Diagnosen für Depression auf die Menge der angenom- menen betroffenen Patienten heruntergebrochen (Gandjour et al., 2004). Als Beispiele für eine derarti- ge Ermittlung der jährlichen Summe von Depressionskosten in der deutschen Bevölkerung gelten Statistisches-Bundesamt (2010), RKI (2010a) oder Gustavsson et al. (2011). Für solche herunterge- brochene Krankheitskosten kann meist auch ein pro Kopf Wert berechnet werden (Schöffski & von der Schulenburg, 2011). Dieser pro Kopf Wert reflektiert nicht den tatsächlichen individuellen Res- sourcenverbrauch einzelner Patienten. „*Top down*“ *Kostenanalysen* sind „am wenigsten präzise“ (Drummond et al., 2005, S. 71) und ermöglichen aufgrund aggregierter Erhebung keine Rückschlüsse auf möglicherweise kostenerklärende Faktoren für einzelne Patienten.

„*Bottom up*“ *Kostenanalysen* erheben auf der Ebene einzelner, tatsächlich an Depression erkrankter Patienten möglichst genau den tatsächlichen Verbrauch von Ressourcen und Kosten im Beobach-

tungszeitraum, die in Zusammenhang mit der Krankheit Depression stehen (Lauterbach et al., 2013). „bottom up“ Kostenanalysen bilden „am meisten präzise“ (Drummond et al., 2005, S. 71) den krankheitsbezogenen Ressourcenverbrauch eines Patienten ab und ermöglichen eventuell Schlussfolgerungen auf möglicherweise kostenerklärende Faktoren für einzelne Patienten.

Es gibt zwei Methoden, um Ressourcenverbrauch und Kosten zu erheben, die in Zusammenhang mit einer Krankheit stehen (König et al., 2010):

(i) *Indikationsspezifische Kosten*: Bei Patienten mit Depression werden ausschließlich Versorgungsleistungen erhoben, die für die Behandlung von Depression indiziert sind.

(ii) *Inkrementelle Kosten* (Englisch „excess costs“): Bei Patienten mit Depression und bei Kontroll-Patienten ohne Depression werden alle Versorgungsleistungen erhoben (Gesamtkosten). Die Differenz der Gesamtkosten zwischen Patienten mit Depression und Kontroll-Patienten ohne Depression zeigt die inkrementellen Kosten der Krankheit Depression.

Die Methode, *wie* indikationsspezifische Kosten oder inkrementelle (Gesamt)kosten eines einzelnen Patienten konkret erhoben werden, differenziert nach „*microcosting*“ und „*gross costing*“ (Abbildung 2). „Microcosting“ sieht eine primäre Erhebung des Ressourcenverbrauchs des einzelnen Patienten vor, „mit der Stoppuhr“, oder per Patienten-Fragebogen, oder auch per Arztbefragung. „microcosting“ ist das genaueste und aufwendigste Vorgehen zur Kostenerhebung. „Gross costing“ bezeichnet die sekundäre Auswertung von Patientenakten, Leistungserbringerdokumentationen, Krankenkassenabrechnungsdaten mit Bezug zum einzelnen Patienten (Drummond et al., 2005; Swindle et al., 1999; Tan et al., 2009).

Im Zwischenfazit zu verfügbaren Methoden für Krankheitskostenanalysen bleibt festzuhalten:

- Es gibt drei unterschiedliche Methoden der Kostenerhebung: (i) „Top down“ Kostenanalyse, (ii) „Bottom up“ Kostenanalyse von inkrementellen Kosten, (iii) „Bottom up“ Kostenanalysen von indikationsspezifischen Kosten. Bereits die Methodenwahl kann stark abweichende Analyseergebnisse oder Inkonsistenzen für depressionsbezogene Kosten erklären (Schöffski & von der Schulenburg, 2011).
- Die präziseste Erhebung von Versorgungsleistungen und Krankheitskosten für Depression erfolgt mit einer „bottom up“ Kostenanalyse von indikationsbezogenen Kosten mittels „microcosting“; das heißt mit einer Primärerhebung auf Ebene des einzelnen Patienten.

- Eine „bottom up“ Kostenanalyse von indikationsspezifischen Kosten ist bedeutsam für die VF. Sie kann Inanspruchnahme oder Ressourcenverbrauch und Kosten detailliert auf Patientenebene beschreiben. Sie kann durch die Analyse auf Patientenebene Varianz zwischen einzelnen Patienten beobachten und Zusammenhänge für indikationsspezifische Kosten oder Inanspruchnahme identifizieren. Beides ist nicht, oder nur eingeschränkt möglich für „top down“ Kostenanalysen und für „bottom up“ Kostenanalysen von inkrementellen Kosten. Daher besitzen die beiden letztgenannten Methoden eine nachrangige Bedeutung für die VF.

Eine „bottom up“ Kostenanalyse von indikationsspezifischen Kosten ist die genaueste Methode für eine gesundheitsökonomische Kosten-Nutzen-Bewertung (Brettschneider et al., 2015; König & Konnopka, 2009). Aufgrund ihrer Detailliertheit ermöglicht sie eine Modellierung krankheitsbezogener Kosten auf Patientenebene sowie die Prüfung definierter Modellannahmen für krankheitsbezogene Leistungsanspruchnahme.

Ausgangsbasis für die Analyse depressionsbezogener Kosten im Rahmen dieser Dissertation war eine Kosten-Nutzen-Bewertung und ein gesundheitsökonomisches Modell für die vergleichende Bewertung der Antidepressiva Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion und Mirtazapin (IQWiG, 2013; Seidl et al., 2018). Eine „bottom up“ Kostenanalyse von indikationsspezifischen Kosten wurde dort und in dieser Arbeit favorisiert, weil sie die präziseste Methode zur Bestimmung depressionsbezogener Inanspruchnahme ist im Sinne der VF. Weiterhin besteht im Vergleich zu „top down“ Kostenanalysen für psychische Erkrankungen auf Systemebene mehr Forschungsbedarf für detailliertere „bottom up“ Kostenanalysen auf Individuumsebene (Claassen & Priebe, 2003; König & Konnopka, 2009).

Für wichtige Kriterien einer Kostenanalyse (Müller et al., 2017) machte die Auswertung von „bottom up“ Kostenanalysen von indikationsspezifischen Kosten zu Depression in Deutschland (G-BA, 2011) deutlich, dass ein „Mosaik“ unterschiedlicher Auswertungen existiert hinsichtlich von:

- Populationsdefinition (Alter, Region, unterschiedliche Krankheitsdefinition, mit/ohne psychiatrische Komorbidität),
- Versorgungssetting der Patientenrekrutierung (Hausarzt, Facharzt, Krankenhaus, mit Antidepressiva),
- Methode der Kostenerhebung oder Kostenzuordnung zur Krankheit Depression,
- Zeit unter (Krankheits)Risiko.

Die Kostenergebnisse detaillierter aufwendiger Einzelerhebungen sind schwer vergleichbar (Schöffski & von der Schulenburg, 2011). Dieses „Mosaik“ erlaubt nur eingeschränkt Rückschlüsse auf umfassend erhobene, *repräsentative* depressionsspezifische Kosten in Deutschland und führt zur Unsicherheit der S3-Leitlinie unipolare Depression, den bestgeeigneten „Mosaikstein“ (AWMF, 2015) auszuwählen.



Nähere Betrachtung dieser Studienlage ergab für diese Dissertation drei Probleme und Ziele für eine „bottom up“ Kostenanalyse depressionsspezifischer Kosten mittels GKV-Daten („gross costing“):

### **(i) Bevölkerungsrepräsentativere Analyse**

GKV-Daten in der detaillierten Form wie sie einer bundesweiten Krankenkasse vorliegen, sind geeignet für eine patientenbezogene, Versorgungssetting übergreifende Analyse einer repräsentativen Population (König & Konnopka, 2009). Es gibt schon zwei „bottom up“ Kostenanalysen zu Depression mit GKV-Daten (IQWiG, 2013; Kleine-Budde et al., 2013). Beide Analysen sind zwar Versorgungssetting übergreifend, gelten aber „nur“ für eher ältere Patienten in Sachsen (Kleine-Budde et al., 2013) oder Patienten mit Antidepressivaverordnung (IQWiG, 2013). Diese Arbeit verwendet eine breitere Population.

### **(ii) Genauere inhaltliche Zuordnung von Kosten und Leistungen zur Krankheit Depression**

Zwei verfügbare Primärerhebungen von indikationsspezifischen Kosten (Friemel et al., 2005; Salize et al., 2004) ordneten beim Krankheitsbezug der Kostenerfassung auch die Kosten psychiatrischer-Komorbiditäten der Krankheit Depression zu. Friemel et al. (2005) diskutierten entsprechend eine Unschärfe direkter depressionsspezifischer Kosten.

Eine „bottom up“ Kostenanalyse von indikationsspezifischen Kosten mittels „gross costing“ (Kleine-Budde et al., 2013) verwendete GKV-Daten und ein technisches Zuordnungsmerkmal für Kosten die zur Krankheit Depression gehören. Kleine-Budde et al. (2013) verwendete ICD-10-Depressionsdiagnosen als Zuordnungsmerkmal. Die Datenstruktur von GKV-Daten erlaubt jedoch ebenfalls nicht, einzelne Leistungen uneindeutig einzelnen Diagnosen zuzurechnen; maßgeblich weil Diagnosen nur quartalsweise und nicht taggenau dokumentiert werden (Schubert et al., 2010a). Damit verbleibt Unschärfe für eine Kostenanalyse mit „gross costing“ (Schöffski & von der Schulenburg, 2011). Hier soll eine noch genauere Zuordnung von Leistungen zur Krankheit Depression erreicht werden. Zusätzlich zum Zuordnungsmerkmal ICD-10-Diagnosen werden Gebührenordnungspositionen des Einheitlichen Bewertungsmaßstabes (EBM) als weiteres Zuordnungsmerkmal verwendet. Dadurch soll die bisherige Kosten-Zuordnungsmethode für GKV-Daten im ambulanten Bereich präzisiert werden. Diese Methode wurde vom Autor dieser Dissertation während seiner Arbeit an dem Projekt Kosten-Nutzen-Bewertung von Antidepressiva (IQWiG, 2013) entwickelt und für dieses Projekt bereits verwendet. Durch die zusätzliche Verwendung ambulanter Gebührenordnungspositionen soll eine weitere Annäherung von „gross costing“ (GKV-Daten) und „microcosting“ (genaue Primärerhebung) erfolgen.

### **(iii) Genauere zeitliche Zuordnung von Kosten zum Depressionsverlauf mittels Inzidenzansatz**

Bisherige „bottom up“ Kostenanalysen zu Depression verwendeten laut G-BA (2011) und Luppá et al. (2007), sowie laut Recherchestand ausschließlich den *Prävalenzansatz* (Schöffski & von der

Schulenburg, 2011). Betrachtet werden Patienten mit einer prävalenten Depression. Die Kosten dieser Patienten werden meist mit einer Art Querschnittserhebung für ein Jahr erhoben.

„Bottom up“ Kostenanalysen mit dem *Inzidenzansatz* (Schöffski & von der Schulenburg, 2011), die einzelne *neu* erkrankte Patienten betrachten und deren Kosten zeitlich genauer *ab dem individuellen Krankheitsbeginn* verfolgen, sind eher selten, zumindest für psychische Erkrankungen (König & Konnopka, 2009). Nach Autorenkenntnis fehlen sie gänzlich für die Krankheit Depression, zumindest in Deutschland. Gandjour et al. (2004) analysiert zwar „Erstmanifestation“, allerdings mit zeitlich offenem Krankheitsbeginn.

Annahmen zur *Zeit unter Risiko*, oder zu Beginn und Verlauf einer Depressionserkrankung können Kostenergebnisse „zu hoch“ erscheinen lassen, wenn zum Beispiel eine untypisch lange Depressionsdauer angenommen wird (Salize et al., 2004), oder „zu niedrig“, wenn für viele Patienten Zeitperioden komplett ohne Behandlung berücksichtigt werden (Dintsios & Wagner, 2017; Friemel et al., 2005). Mit dem Ziel einer genaueren zeitlichen Kostenerfassung soll diese Arbeit erstmalig in Deutschland eine „bottom up“ Kostenanalyse von depressionsbezogenen Kosten mittels „gross costing“ nach dem *Inzidenzansatz* realisieren.

Mit repräsentativerer sowie methodisch trennschärferer Analyse soll ein Ergebnisbeitrag zu den realen depressionsbezogenen Kosten vorgelegt werden, im bisherigen „Mosaik“ der Studienergebnisse (G-BA, 2011). Gleichzeitig soll für GKV-Daten ein Weiterentwicklungsvorschlag für eine detailliertere Methode zu Kostenanalyse veranschaulicht werden, der möglicherweise konsistent für weitere Indikationen angewendet werden kann (Luppa et al., 2007).

### 1.3 Die Längsschnittanalyse von depressionsbezogener Behandlung

Die Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie und Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde (DGPPN) pflegt mit der psychiatrischen Basisdokumentation (BADO) ein Register für psychische Erkrankungen (Gaebel et al., 2009). Dieses erfasst in psychiatrischen Kliniken erhobene detaillierte klinische psychometrische Daten. Eine sektorenübergreifende und personenbezogene Datenerfassung besteht derzeit nicht (Spießl, 2009). Besonders ambulante Daten liegen nicht vor. Mit der BADO sind beispielsweise ereignisbasierte Analysen zu Suiziden möglich. Eine vollständige personenbezogene Analyse des längerfristigen Verlaufs der Krankheit Depression gelingt derzeit nicht.

Mit GKV-Daten kann die Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen mit Bezug zu Depression für einen längeren Zeitraum sektorenübergreifend mit Personenbezug beschrieben werden; allerdings mit wesentlichen Detaileinbußen der Erhebungsgenauigkeit und ohne klinisch psychometrische Informationen (Hoffmann et al., 2008b; Swart & Ihle, 2012). Erschwerter Datenzugang für freie Forschungszwecke (König & Konnopka, 2009) und auch die Notwendigkeit eine detailliertere Methode für GKV-Daten zu erarbeiten (Glaeske et al., 2009) können eine Erklärung sein, warum das bislang für Deutsche GKV-Daten nicht erfolgte.

Es besteht jedoch die Notwendigkeit, weitere Informationen zum längerfristigen Verlauf von Depression zu gewinnen (Abschnitt 1.3.1). Daher wird in dieser Dissertation für Depression ein sektorenübergreifender Algorithmus für GKV-Daten erarbeitet.

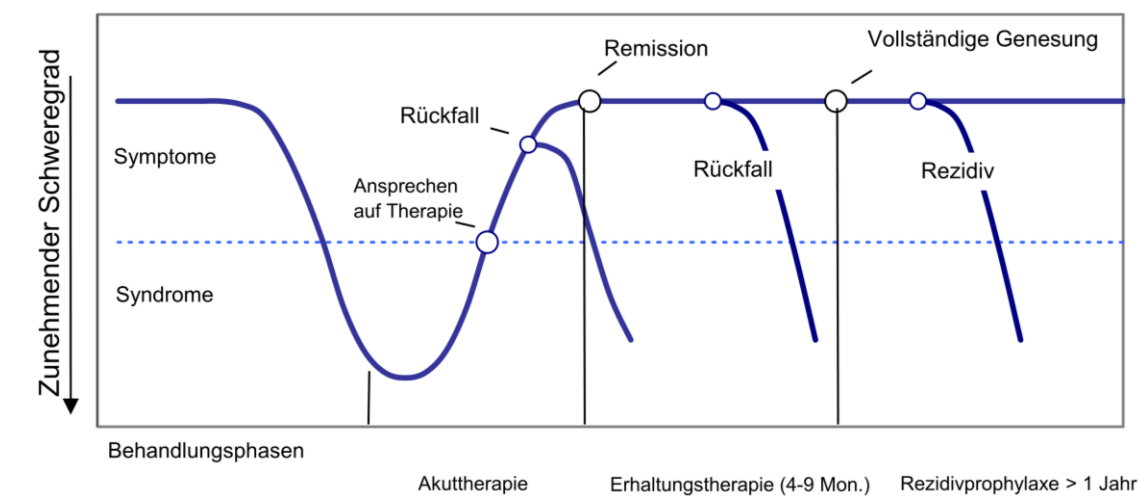
#### 1.3.1 Die Ausgangssituation zu Längsschnittanalysen zu Depression in Deutschland

Mit Stand Ende 2010 (G-BA, 2011) lag für Deutschland eine einzige populationsbasierte längsschnittliche Studie zu Depression vor (Fichter et al., 2008a; Fichter et al., 2008b). Die Studie beobachtete Depressionssymptome in drei bayerischen Gemeinden zu drei Messzeitpunkten im Querschnitt (Basisjahr, Folgejahr fünf, Folgejahr 25). Die Studie ist nicht bevölkerungsrepräsentativ und vermittelt durch den weiten zeitlichen Abstand der Querschnittserhebungen nur wenig Information zum genaueren Krankheitsverlauf. Nach Handrecherche des Autors erhob seither lediglich eine weitere Studie an mehreren Krankenhäusern bei anfänglich stationär behandelten Depressionspatienten deren Krankheitsrückfälle anhand von Suiziden, Suizidversuchen und Rehospitalisierungen, sowie Remissionraten anhand von Standard-Instrumenten zur Symptomausprägung jährlich für maximal drei Jahre (Seemuller et al., 2014; Seemuller et al., 2016).

Angesichtes dieser Studienlage gibt es für Deutschland nach Kenntnis des Autors keine bevölkerungsrepräsentative epidemiologische Information zur *längerfristigen* Dauer ( $\geq 2$  Jahre), Chronifizierung und Krankheitswiederkehr von Depression (für ausgewählte internationale Studien siehe Abschnitte 3.2 und 3.5). Es gibt jedoch sehr viele klinische (Verlaufs)studien und auch drei Cochrane Reviews (Arroll et al., 2009; Cipriani et al., 2010; Cipriani et al., 2009) zur Wirksamkeit von Antidepressiva.

Für die Kosten-Nutzen-Bewertung von Antidepressiva verwendete das IQWiG (2013) 116 randomisierte kontrollierte Studien. Davon untersuchten 111 Studien die Akutbehandlung (Beobachtungsdauer  $\geq 6$  Wochen und  $\leq 8$  Wochen, Endpunkte Response und Remission), drei Studien die Erhaltungstherapie oder Rückfallprävention (Beobachtungsdauer 24, 26 und 40 Wochen nach vorheriger Response in 6-8 Wochen, Endpunkt Rückfall), und zwei Studien die Rezidivprophylaxe (Beobachtungsdauer 52 Wochen nach vorheriger Response in 6-8 Wochen, Endpunkt Rezidiv) (IQWiG, 2013). Nur zwei von 116 verwendeten Antidepressiva-Studien beobachteten knapp länger als 1 Jahr. 111 von 116 Studien beobachteten lediglich für 6-8 Wochen. Aus diesen kontrollierten Studien kann folglich keine längerfristige Erkenntnis zu Epidemiologie und Wirksamkeit gewonnen werden (Pies, 2012).

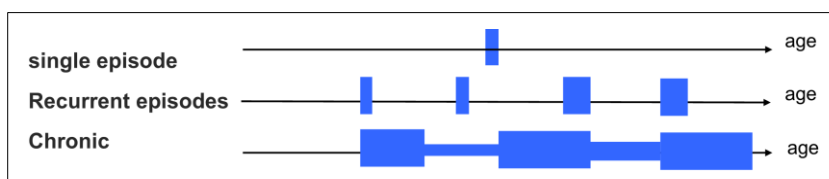
**Abbildung 3: Erkrankungsphasen und Behandlungsabschnitte einer depressiven Episode**



Quelle: (AWMF, 2015), Darstellung nach (Kupfer, 1991)

Arzneimittelstudien orientieren sich am regelhaften Krankheitsverlauf einer depressiven Episode (Akutphase, Erhaltungsphase, Phase mit vollständiger Genesung, siehe Abbildung 3) und untersuchen meist *genau eine* dieser drei Phasen oder Behandlungsabschnitte, und allermeist die Akutphase (IQWiG, 2013). Damit gelingt es nur schwer, längerfristige Krankheits- und Behandlungsverläufe *insgesamt* zu beschreiben (siehe Abbildung 4) (Seemuller et al., 2016); auch wenn solche „längerfristigen Gesamtbehandlungsverläufe“ auf Patientenebene durchaus heterogen sein können (AWMF, 2015).

**Abbildung 4: Verlaufsformen der Depression**



Quelle: (G-BA, 2011)

Im Zwischenfazit bleibt für die VF in Deutschland festzuhalten:

- Es gibt Längsschnittanalysen über depressive Patienten (i) für Bayern, (ii) für den stationären Sektor, bzw. (iii) im Kontext der Antidepressiva-Einnahme. Eine bevölkerungsrepräsentative längerfristige Erhebung fehlt derzeit.
- Existierende Längsschnittstudien in Deutschland beobachten zeitlich entweder in „zu großen“ zeitlichen Abständen (Bevölkerungserhebung) oder in „sehr kurzen kleinteilig zergliederten“ Krankheitsverlaufsabschnitten (Arzneimittelstudien).
- Die genannten Studien liefern kaum Information zu langfristigen Präventions- und / oder Risikofaktoren.

Für Deutschland fehlen nach Autorenkenntnis bis heute wichtige repräsentative epidemiologische Daten zur langfristigen Persistenz, Chronifizierung und (Nicht)Wiederkehr von Depression (G-BA, 2011; Riedel-Heller et al., 2008). „Die Evidenzlage war insgesamt [zur Versorgungsepidemiologie...] sehr lückenhaft“ (G-BA, 2011, S. 77). Neben langfristigen epidemiologischen Daten fehlen darauf aufbauend und hochprioritär für psychische Erkrankungen „Präventionsstudien: longitudinaler Ansatz, Kohortenstudien“ (Bramesfeld & Riedel-Heller, 2008, S. 316) zur Erklärung und Vermeidung von Rückfällen und Chronifizierung der Depression (Alonso et al., 2004).

Forscher im Bereich Psychiatrie fordern die erweiterte Verwendung von Routinedaten, ergänzend zu Surveydaten (König & Konnopka, 2009; Riedel-Heller et al., 2008). Entsprechend basiert die vorliegende Dissertation auf bisherigen Ansätzen epidemiologischer Analyse mit GKV-Daten (Bitzer et al., 2013; Grobe et al., 2006; Grobe, 2008; Grobe et al., 2012; Günster et al., 2011; Klauber, 2013; Klauber et al., 2014) und erweitert diese um eine längsschnittlich sektorenübergreifende Datenverknüpfung (Abschnitt 1.3.2).

### 1.3.2 Approximation des Depressionsverlaufs mit sektorenübergreifenden GKV-Daten

GKV-Daten besonders zu Arzneimittelverordnungen werden zunehmend für epidemiologische Forschungsfragen verwendet (Andersohn & Garbe, 2008; Hoffmann, 2009; Hoffmann et al., 2008b). Zum größten Teil werden Prävalenzen und Inanspruchnahmehäufigkeiten im *Jahresquerschnitt* berechnet, oder auch Zeitreihen mit mehreren Jahresquerschnittsanalysen (Hoffmann, 2009). Hierfür wurden bereits zum Jahr 2007 in 66% der Studien Daten aus mehreren Hauptleistungsbereichen im Jahresquerschnitt verknüpft (z.B. Arzt ambulant, Krankenhaus, Arzneimittel) (Hoffmann, 2009).

Jenseits von Jahresquerschnittsanalysen gibt es kaum zeitlich kleinteiligere Datenanalysen (tagesgenau oder in Quartalen) mit individueller Verlaufsbeobachtung einzelner Patienten für Interventions- oder Evaluationsstudien (Hoffmann, 2009). Wenn sie vorkommen, dann meist beschränkt auf *genau einen* Hauptleistungsbereich oder Sektor (Klauber et al., 2014). So gibt es vor allem für GKV-Arzneimittelverordnungsdaten viele kleinteilige, patientenindividuelle Längsschnittanalysen und pharmakoepidemiologische Datenbanken (Glaeske et al., 2009). Diese untersuchen in der Regel Einnahmedauer, Ein-

nahmeabbruch und Wirkstoffwechsel von Antidepressiva; zum Teil mit Kontrollgruppe (Assayag et al., 2013; Furukawa et al., 2013; Gardarsdottir et al., 2009a; Gardarsdottir et al., 2009b; Gardarsdottir et al., 2010; Gardarsdottir et al., 2009c; Hoffmann et al., 2008a; Schneeweiss & Avorn, 2005; Schneeweiss et al., 2010a; Wagner et al., 2013; Wu et al., 2008).

Für GKV-Krankenhausdaten gibt es ebenfalls kleinteiligere patientenindividuelle Verlaufsanalysen. Hier werden meist Rehospitalisierungen beobachtet oder vorhergesagt (Carlisle et al., 2012; Chen et al., 2018; Figueroa et al., 2004; Haupt et al., 2012; Slaughter et al., 2017). Auch für den ambulanten Sektor (haus- und fachärztliche Versorgung) gibt es kleinteilige patientenbezogene Verlaufsanalysen mit GKV-Daten. Diese untersuchen z.B. die Arzteinanspruchnahme nach einem Indexereignis (Boenisch et al., 2011; Rhodes et al., 2006), oder auch die Kontinuität ärztlicher Versorgung nach einem Indexereignis (Vogt et al., 2016).

Im Zwischenfazit bleibt festzuhalten: Zeitlich kleinteilige patientenbezogene Verlaufsanalysen mit GKV-Daten erfolgen meist als „Insellösung“ für „nur“ einen Versorgungssektor. Das kann daran liegen, dass umfassende und detaillierte GKV-Daten aus mehreren Hauptleistungsbereichen und mehreren Jahren für wissenschaftliche Zwecke zumindest in der Vergangenheit nicht einfach zugänglich waren (König & Konnopka, 2009).

Es gibt jedoch bereits kleinteilige datenbasierte Kohortenstudien, die zumindest zwei Hauptleistungsbereiche Arzneimittel und Krankenhaus verknüpfen. So untersuchten zwei retrospektive Studien in den USA und Kanada bei geriatrischen Patienten den Effekt von Antidepressivaverordnungen auf Hospitalisierungen (Schaffer et al., 2006; Wu et al., 2008). Weiterhin gibt es seit 2007 das Verfahren „Qualitätssicherung mit Routinedaten“ (QSR) des Wissenschaftlichen Instituts der Ortskrankenkassen (WIdO, 2017). Hier werden für aktuell acht Qualitätsindikatoren der Krankenhausversorgung in der Regel tagesgenaue Krankenhausdaten *und* Arztdaten *und* Heilmitteldaten, *und* für einen Indikator auch Arzneimitteldaten verknüpft. Diese Verknüpfung erfolgt für eine spezifische Patientenpopulation mit anfänglich stationärem Aufenthalt und für einen spezifischen, meist im Krankenhaus erhobenen Ergebnisparameter wie z.B. „Revisionsoperation bei Hüftendoprothese“. Für ein Qualitätsindikatorenset zur integrierten Versorgung von Schizophrenie werden teils für wenige sehr spezifische Konstellationen ambulante und stationäre GKV-Daten verknüpft (Kösters et al., 2017; Weinmann & Becker, 2009).

Diese Arbeit verknüpft nun in einem logischen nächsten Schritt Arzt- *und* Arzneimittel- *und* Krankenhausdaten der GKV für eine allgemeine Population - die nicht in ausschließlich *einem* spezifischen Setting oder Sektor behandelt wurde - und mißt den Ergebnisparameter „Dauer der depressionsbezogenen Behandlung“ nicht ausschließlich in einem Sektor (z.B. Krankenhaus) sondern sektorenübergreifend in Arzt- *und* Arzneimittel- *und* Krankenhausdaten.

Diese Arbeit zeigt damit nach Kenntnis des Autors eine erste Analyse, die den Behandlungsverlauf der teils chronischen Krankheit Depression (siehe Abbildung 4) „insgesamt“, sektorenübergreifend nachempfindet. Die einzelnen Puzzlesteine Krankenhausdaten, Arztdaten, und Arzneimitteldaten werden zusammengesetzt, für ein Gesamtbild des Verlaufs der DB. Damit soll zum einen die aktuell in Deutschland vorliegende Wissenslücke zum langfristigen Krankheitsverlauf von Depression näherungsweise geschlossen werden durch eine näherungsweise Abbildung des Verlaufs der DB (Abschnitt 1.3.1). Damit soll zum anderen ein erster Entwurf einer erweiterten Datenanalysemethode für Längsschnittanalysen für die VF diskutiert werden (Abschnitt 1.3.1).

Für diesen neuen Methodenansatz sind Lösungen für drei wesentliche Herausforderungen der Verwendung von GKV-Daten für epidemiologische Analysen zu prüfen, zu diskutieren, und darzustellen:

**(i)** Die Spezifität und Sensitivität von ICD-10 Diagnosen aus GKV-Daten sind teils unsicher (Frayne et al., 2010; G-BA, 2011; Gerste & Roick, 2014; Giersiepen et al., 2007; Melchior et al., 2014; Mitchell et al., 2009; Wilchesky et al., 2004). Zur Abmilderung dieses Problems wird eine Validierung der Diagnose durch die Verknüpfung mit Daten aus drei Hauptleistungsbereichen vorgestellt.

**(ii)** Liegt parallel mindestens eine weitere psychiatrische Erkrankung vor, so ist die Analyse der Persistenz einer Depression technisch erschwert und ggf. inhaltlich verzerrt (Jacobi et al., 2004; Wittchen, 1996). Für diese erste Längsschnittanalyse von DB zumindest in Deutschland wurde daher konservativ psychiatrische Komorbidität weitestgehend ausgeschlossen.

**(iii)** Die drei Erkrankungsphasen einer Depression (siehe Abbildung 3) mit einem teils schleichenden Krankheitsbeginn sowie fließenden (Stimmungs)-Übergängen der Depressionsschwere zwischen Akutphase, Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe können selbst mit kleinteiligen GKV-Daten nur äußerst grobschlüchtig erfasst werden (Hornbrook et al., 1985; Kessler et al., 1980; Melfi & Croghan, 1999; Seidl et al., 2018; Wingert et al., 1995). Hier will diese Analyse wenigstens grob prüfen, mit welcher eventuell epidemiologisch hinreichenden Genauigkeit zumindest im langfristigen Verlauf Krankheitsbeginn, -unterbrechung und -ende näherungsweise erfasst werden können.

## 1.4 Darstellung der Fragestellung

Das Ziel dieser Arbeit ist neue Erkenntnisse zur Versorgung von Depression in Deutschland zu fördern und die methodische Basis zur Nutzung von GKV-Daten im Rahmen der VF zu erweitern. Hierfür werden Methoden teils erweitert, veranschaulicht und diskutiert, so dass sie von Versorgungsforschern und Datenwissenschaftlern geprüft, genutzt und angepasst werden können. Folgende Fragen der Versorgungsforschung zu Depression wurden als besonders relevant und nicht ausreichend beforscht identifiziert und werden in dieser Arbeit diskutiert; unter Berücksichtigung von Standards und Methoden für Routinedatenanalysen und observationale Studien STROBE (von Elm et al., 2007b), RECORD (Benchimol et al., 2016; Benchimol et al., 2015), STROSA (Swart et al., 2016).

**(i)** Wie hoch sind depressionsbezogene Kosten im Durchschnitt pro Patient, wenn eine inhaltlich und zeitlich genauere Analyse zur Erfassung von Behandlungsleistungen mit GKV-Daten verwendet wird?

**(ii)** Welche epidemiologischen Kennzahlen zu Persistenz und Nichtwiederkehr von depressionsbezogener Behandlung werden ermittelt, wenn eine neue Methode der Längsschnittanalyse mit intersektoral verknüpften GKV-Daten verwendet wird?

**(iii)** Welche ersten Hypothesen zur langfristigen Versorgungseffektivität von DB unter Alltagsbedingungen können mit der vorliegenden Längsschnittanalyse mit GKV-Daten generiert werden?

**(iv)** Welche weiterführenden Erkenntnisse zu Grenzen und Möglichkeiten der Nutzung von GKV-Daten für Versorgungsforschung können aus den vorliegenden Analysen für Depression abgeleitet werden?

Zur Beantwortung der Fragen wurden zwei retrospektive Beobachtungsstudien mit GKV-Daten durchgeführt. Die erste Studie erhob depressionsbezogene Behandlung und Kosten (Abschnitt 2) und liefert Antworten auf die Fragen **(i)** und **(iv)**. Die zweite Studie erhob Persistenz und Nichtwiederkehr von DB (Abschnitt 3) und liefert Antworten auf die Fragen **(ii)**, **(iii)**, und **(iv)**. Zur Beantwortung der Frage **(iv)** wird zudem auf den Methoden-Artikel „STandardisierte BerichtsROutine für Sekundärdaten Analysen (STROSA)“ (Swart et al., 2016) zurückgegriffen. Diesen Methoden-Artikel der Arbeitsgruppe für Erhebung und Nutzung von Sekundärdaten (AGENS)<sup>2</sup> gestaltete der Autor dieser Dissertation als Koautor mit.

---

<sup>2</sup> Angegliedert bei der Deutschen Gesellschaft für Sozialmedizin und Prävention (DGSMP) und bei der Deutschen Gesellschaft für Epidemiologie (DGEpi)



## 2 Depressionsbezogene Behandlung und Kosten

Dies ist ein Autorennachdruck der am 26.12.2015 akzeptierten Version des Artikels:

Christoph Johann Wagner, Florian Gerhard Metzger, Christoph Sievers, Ursula Marschall, Helmut L'hoest, Björn Stollenwerk, Stephanie Stock (2016). *Depression-related treatment and costs in Germany: Do they change with comorbidity? A claims data analysis*. Journal of Affective Disorders. 193: p. 257-266. DOI: 10.1016/j.jad.2015.12.06.

Impact Factor 2016, Journal of Affective Disorders: **3,432**

Ein Nachdruck dieses Artikels in einer Dissertationsschrift für nicht-kommerzielle Zwecke ist gemäß Lizenzvereinbarung des Verlags Elsevier zulässig.

### 2.1 Abstract

**BACKGROUND:** Existing diverse „bottom up“ estimations of direct costs associated with depression in Germany motivated a detailed patient-level analysis of depression-related treatment (DRT), -costs (DRC) and Comorbidity.

**METHODS:** A large sickness fund's claims data was used to retrospectively identify patients aged 18 to 65 years with new-onset depression treatment between January 1st and February 15th 2010, and follow them until December 31st 2010, describe DRT, estimate associated DRC, and predict DRC with a generalized linear model.

**RESULTS:** A total of 18,139 patients were analysed. Mean direct DRC were €783. Predictors of DRC regarding psychiatric comorbidities were: “Delusion, psychotic disorders and personality disorders” (DRC-ratio 1.72), “Alcohol/drug addiction” (1.82), “abuse of alcohol/drugs” (1.57). Predictors of DRC regarding medical comorbidities were: “Rheumatoid arthritis” (0.77), “atherosclerosis” (0.65), “pregnancy” (0.66), and “Osteoarthritis” (1.87). Of all patients, 60.8% received their most intense/specialised DRT from a general practitioner, a medical specialist (23.7%), a psychotherapist (8.0%), a medical specialist and psychotherapist (2.9%), or in hospital (4.6%). Serious psychiatric comorbidity nearly tripled depression-related hospitalisation rates.

**LIMITATIONS:** Seasonal affective disorder and missing psychiatric outpatient clinic data must be considered.

**CONCLUSIONS:** Estimated DRC are significantly below the assessment of the German national guideline. Differing definitions of observation period and cost attribution might explain differing German DRC results. Signs of hospital psychiatric comorbidity bias indicate overestimation of hospital DRC. Identified associations of DRC with certain medical diseases in older adults warrant further

research. Up to one quarter of patients with severe depression diagnosis might lack specialist treatment.

**KEY WORDS:** Depression, Depression-related treatment, Cost-of-illness, Direct costs, Comorbidity, Germany, Claims data

## 2.2 Introduction

Depression has a high prevalence (Alonso et al., 2004; Bramesfeld et al., 2010; Gerste & Roick, 2014; Jacobi et al., 2014; Wittchen & Jacobi, 2005), often results in disabilities (Olesen & Leonardi, 2003; Ormel et al., 1999; Paykel et al., 2005), and causes substantial costs to society (Andlin-Sobocki et al., 2005; Cuijpers et al., 2007; Greenberg et al., 2003; Gustavsson et al., 2011). These facts are well-known at population level. However, relevant knowledge gaps still exist in patient-level health services research in Germany regarding (i) treatment, and (ii) costs related to depression, and (iii) how both are affected by medical or psychiatric comorbidities.

(i) The frequently used method to report treatment of depression disease is imprecise. Existing German studies using a more precise method either miss nationwide representativeness and inpatient data (Boenisch et al., 2011) or detailed information on further patient characteristics (Gerste & Roick, 2014).

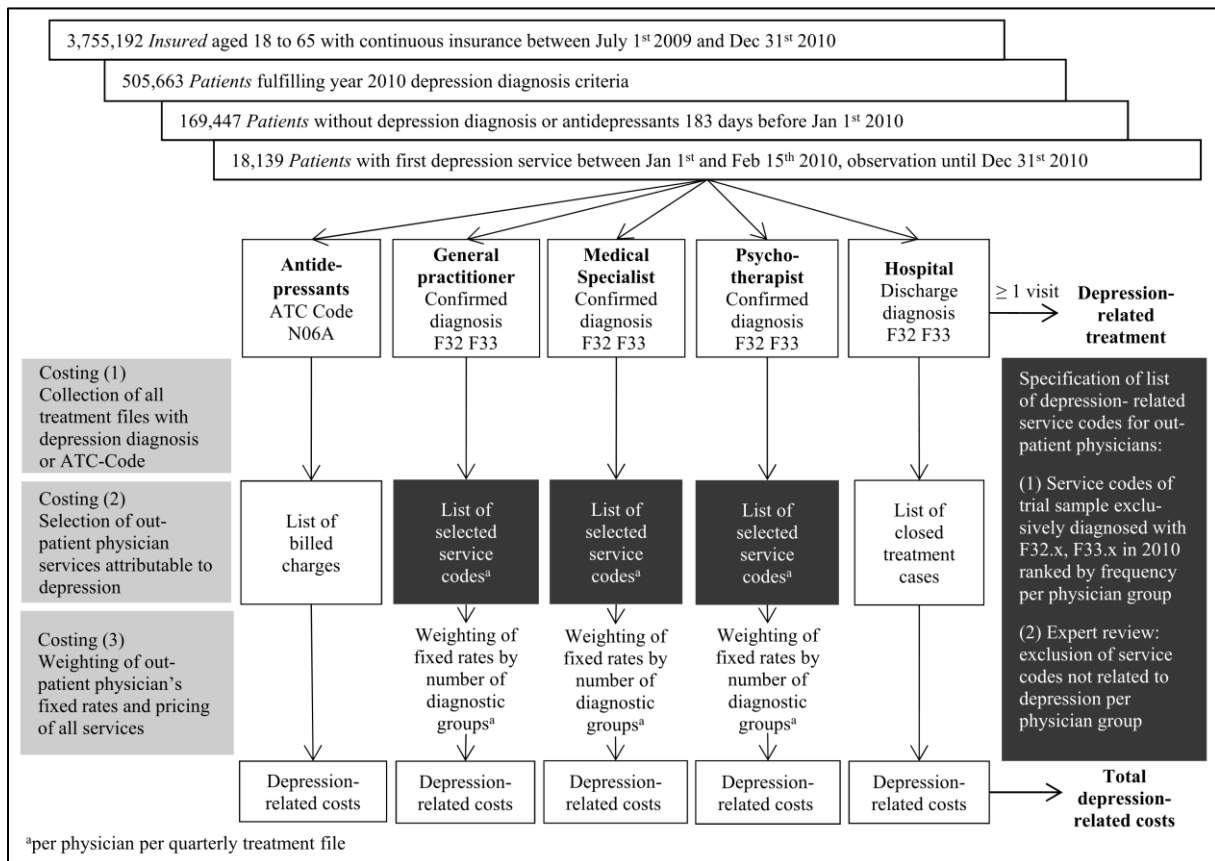
Like Boenisch et al. (2011) and Gerste and Roick (2014) we define Depression-related Treatment (DRT) as outpatient physician visits or inpatient stays linked with a diagnosis of depression or affective disorder (Gerste & Roick, 2014). When focusing on depression disease, this is more precise than reporting any mental health treatment without diagnosis linkage. However, the latter method is frequently used in German (Bramesfeld et al., 2007a; Melchior et al., 2014; Wittchen et al., 1999) and international (Birnbaum et al., 2010; Fernandez et al., 2007; Melfi et al., 1999; Mojtabai & Olfson, 2006; Rhodes et al., 2006; Simon et al., 2001; Spijker et al., 2001) studies analysing depression disease. Any mental health treatment becomes a measure of limited precision when patients suffer another psychiatric comorbidity (Friemel et al., 2005; Salize et al., 2004), which frequently occurs (Kessler et al., 2003).

(ii) Depression-related costs (DRC) reported in Germany vary widely. Three studies analysing patient-level data reported annual mean costs per working age patient of €2,541 (Salize et al., 2004), €1,264 (Friemel et al., 2005), and €487 (Kleine-Budde et al., 2013) for combined inpatient and outpatient DRT (Berto et al., 2000; Luppá et al., 2007; Zerth et al., 2011). Kleine-Budde et al. (2013) were the first in Germany to estimate depression-related costs using depression diagnosis linkage for outpatient care, but with limited nationwide representativeness.

(iii) Evidence of medical or psychiatric comorbidities' influence on DRT or DRC is scarce. (Gijsen et al., 2001). To our knowledge only Boenisch et al. (2011) analysed whether "depression-specific treatment" changed with coexisting medical or psychiatric comorbidities. They found that significantly more (less) patients with psychiatric (medical) comorbidity receive "threshold depression-specific treatment" but analysed only "some of the most prevalent comorbid somatic disorders" (Boenisch et al., 2011). We assume DRC to be a proxy for the intensity of DRT. DRC might be influenced by the German guideline for depression's recommendation of psychotherapy for coexisting diabetes mellitus (AWMF 2012, p43), or limited patient capacities for DRT due to a physically impairing medical disease. Psychiatric comorbidity might induce more treatment complications, hospital admissions and medical specialist visits and higher DRC (Gijsen et al., 2001), or efficient outpatient one-stop treatment and lower DRC (Carstensen et al., 2012). We analysed comorbidities to assess real world treatment diversity not covered by clinical trials, and to detect strongly deviating comorbidities possibly relevant for clinical or health services research and risk adjustment.

Imprecise or incomplete information on DRT and uncertainty about DRC impede a precise assessment of appropriate health service provision, planning of services across providers, and economic models. We devised claims data methods to address the variety in depression cost estimations and provide detailed data for policy decisions and service planning. The main objective of this study was to estimate and discuss DRC by building on existing work with the diagnosis linkage method. As a secondary objective we explored the association of DRC with categorised or single psychiatric or medical comorbidities. Detailed cost analysis requires previous detailed analysis of single providers' services. The third objective is a detailed description of depression-related treatment for a study population selected nationwide, with the purpose to validate DRC results and to explore cross-provider DRT.

Figure 1: Selection of study population and costing algorithm



## 2.3 Methods

### 2.3.1 Data and study design

We analysed claims data of the 'BARMER GEK' statutory health insurance (SHI) fund for this retrospective observational study. In 2010, the BARMER GEK was the single largest SHI fund, covering about 8.67 million insured or about 11% of the German SHI population (Grobe et al., 2012). Regionally, the BARMER GEK covered between 6% and 16% of the inhabitants of all 16 German federal states (Grobe et al., 2011). The year 2010 served as base year. Claims data regarding outpatient care, inpatient care, and outpatient drug prescriptions was analysed on an anonymized patient and anonymized provider level. We analysed a cohort of patients with new-onset DRT for a period of 320 to 365 days during 2010 (Beekman et al., 2001; Johnson et al., 2013; Ray, 2003; Spijker et al., 2004; Wittchen & Uhlmann, 2010). Reported service use and costs reflect SHI reimbursed services and costs without taking into account the comparably low co-payments for drugs or hospital.

### 2.3.2 Study population

We included insured persons of working age (18 to 65 years) with continuous enrolment and full coverage during the last 183 days of 2009 and 365 days in 2010. Adolescents and elderly patients above 65 years of age were regarded as separate homogeneous groups and were not included in our analysis

(Bramesfeld et al., 2007a; Curry et al., 2011; Wittchen & Jacobi, 2005). From this base population we selected patients with new-onset depression treatment in three steps (Figure 1):

First, patients with a diagnosis of a single depressive episode (F32.0/1/2/8/9ICD-10) or recurrent depression (F33.0/1/2/8/9ICD-10) in the year of 2010 were included if they had at least (Gerste & Roick, 2014; Kleine-Budde et al., 2013):

- two confirmed outpatient diagnoses by two different physicians or
- two confirmed outpatient diagnoses in two different quarters or
- one hospital discharge diagnosis.

We concentrated on unipolar depression and excluded patients with bipolar affective disorder (F31.x) or depression with psychotic symptoms (F32.3/F33.3).

Second, to secure *new-onset* of depression treatment in 2010, patients were excluded if they had at least one (i) confirmed outpatient diagnosis F32.x or F33.x or (ii) hospital discharge diagnosis F32.x or F33.x or (iii) antidepressant prescription with anatomic therapeutic chemical classification code (ATC) N06A (WHO, 2012) in the 183 days preceding the index year 2010. Most clinical trials of antidepressants define 6 months or 183 days as a period of “wash out” (IQWiG, 2013).

Third, to secure observation of at least 320 and at most 365 days for available year 2010 data, we selected patients receiving their first depression service between January 1<sup>st</sup> and February 15<sup>th</sup> in 2010. A patient’s first depression service was defined as:

- hospital admission with depression discharge diagnosis or
- outpatient visit with depression diagnosis and depression service or
- antidepressant prescription.

Comparable studies used similar case definitions to identify patients with depression and mark a depression treatment index date (Boenisch et al., 2011; Bramesfeld et al., 2010; Gerste & Roick, 2014).

### 2.3.3 Patient characteristics

We classified each patient’s level of *severe* (F32.2/F33.2), *moderate* (F32.1/F33.1), *mild* (F32.0/F33.0) or *other* (F32.8/F33.8/F32.9/F33.9) depression using the most severe confirmed outpatient or inpatient discharge diagnosis present during the observation period (Gerste & Roick, 2014; Kleine-Budde et al., 2013). A diagnosis of F33.x marked a *recurrent depressive episode*.

Comorbidity research often collapses ICD-codes into diagnosis groups (Prados-Torres et al., 2014). Since 2009, the German federal insurance authority uses a comprehensive disease classification system to predict and distribute SHI funds. Disease classification relies on joint continuous scientific recommendation (Busse et al., 2007; Drösler et al., 2011; Reschke et al., 2005). The year 2010 classifica-

tion (Bundesversicherungsamt, 2011) covered 336 clinically homogeneous and statistically robust *diagnosis groups* (DxG) further collapsed into 128 *morbidity groups* (MG) by homogeneous disease, organ system and costs (Busse et al., 2007) for outpatient, inpatient and drug data algorithms. MG mostly cover diseases with a “serious course, continuity and chronicity” (Busse et al., 2007).

Eight MG representing *psychiatric illness* were available without “bipolar disorders”, which were excluded from the study. “Anxiety disorders and unspecific depression disorders” and “depression, posttraumatic stress disorder, behavioural disorder” were excluded because they contained depression diagnoses. The remaining 6 MG mostly covered the diagnostic groups F1/F2/F5/F6ICD-10, and the upper ranks of ICD-10 chapter “Mental- and behavioural disorders”. They were considered as *serious psychiatric comorbidity*. The classification contained 119 MG representing *medical illness*. Seven MG did not occur because of age or rarity. We subsumed five MG for different conditions of diabetes mellitus and seven MG for different cancer diseases.

As a result we used six serious psychiatric and 101 medical MG. These were grouped into four comorbidity categories: Patients were assigned (1) “no comorbidity”, (2) “serious psychiatric comorbidity”, (3) “medical comorbidity”, (4) “serious psychiatric *and* medical comorbidity” where no, one or more appropriate MG existed. *Multiple Comorbidity* was defined as more than three different MG per patient. Analysis of single MG was done for all MG present in at least rounded 1% of patients (Freund et al., 2012; van den Bussche et al., 2011). See supplementary material Table 3 for MG and ICD-10 documentation.

### 2.3.4 Measures

*Depression-related treatment* (DRT) by a specified provider was assigned if a patient visited a specified provider at least once during the observation period and obtained a confirmed outpatient diagnosis or hospital discharge diagnosis of depression (F32.x/F33.x) (Boenisch et al., 2011; Gerste & Roick, 2014; Kleine-Budde et al., 2013) (Figure 1). According to single services specified hereinafter, a physician visit with a diagnosis of depression disease could for example involve a 10-minute interview, electroencephalogram, test, psychotherapy or an urgent home visit.

Specified providers were grouped by physician group or specialty: (1) *general practitioner* comprising general practitioner, medical practitioner, internist; (2) *medical specialist* comprising neurologist, psychiatrist, specialist for psychosomatic medicine and psychotherapy, psychiatrist and psychotherapist; (3) *psychotherapist* comprising psychological psychotherapist, physician working as a psychotherapist; (4) *hospital* comprising any hospital or rehabilitation clinic, inpatient or part-residential acute care paid by SHI. Patients with at least one reimbursed prescription of ATC-code N06Axx were categorized *antidepressants* users (Figure 1).

DRT rates were reported *by patient*, assigning each patient hierarchically to his most specialised provider, or the patient's highest level of *stepped* DRT (Table 1) (Bower & Gilbody, 2005; Heggstad et al., 2011). Additionally, DRT rates were reported *by provider* allowing for multiple counts of patients visiting more than one provider (Figure 2c).

*Hospital DRC* represent the sum of billed and closed *hospital* stays with a depression discharge diagnosis (F32.x/F33.x) per patient. *Antidepressant* costs represent the sum of SHI reimbursements for prescriptions with an ATC-Code N06A excluding copayments (Figure 1).

German physician associations use a fee-for-service system and a comprehensive list of single service codes to distribute SHI payments. The direct estimate of *outpatient physician and psychotherapist DRC* is difficult to be measured due to limitations of (i) data structure and (ii) reimbursement system. (i) In German SHI data, physician's service codes per patient and day cannot be directly linked to a separate list of diagnoses per patient and quarter according to data transfer agreements between physician and SHI associations (Zeidler et al., 2013). (ii) Especially general practitioner's services are frequently subsumed in lump-sums.

(i) To determine outpatient service codes *related* to a diagnosis, Zeidler et al. (2013) proposed *expert code review*. From a trial population of patients solely diagnosed with depression during 2010 ( $n = 1.015$ ) we extracted all service codes and ranked them by frequency per physician group. From each physician group's list of service codes, a physician and a health economist further excluded service codes not attributable to depression disease (Figure 1). A *sample list of depression-related service codes* per physician group was obtained (list available on request). (ii) We attributed lump-sums to diagnostic groups using *weights for the number of different diagnostic groups* (first two digits of ICD-10), a method used by the federal statistical office (GBE-Bund, 2013) and Kleine-Budde et al. (2013).

Using *a selected list of service codes* and *weights for lump-sums*, outpatient DRC per provider were approximated in three steps (Figure 1): (1) We collected all quarterly reimbursement files from a defined provider containing a depression diagnosis (F32.x/F3.xICD-10). (2) From each reimbursement file we extracted service codes matching the selected list and priced them with the year 2010 nationwide value of 3.5048 Euro-cents per base unit. (3) We weighted service codes marking a lump-sum by the number of different diagnosis categories per reimbursement file.

Psychiatric outpatient clinic data was not available because of year 2010 regionally heterogeneous reimbursement and data agreements (Gerste & Roick, 2014). However, some psychiatric outpatient clinics billed using the standard outpatient physician reimbursement system and were analysed anonymously (Gerste & Roick, 2014). Auxiliary services were not analysed. They cannot be consistently aligned to depression diagnosis (Kleine-Budde et al., 2013). Relevant parts of the described cost analysis method were originally used for cost-effectiveness report on antidepressants performed by the Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG, 2013).

### 2.3.5 Statistical analysis

To explore the association of comorbidity categories and single MG with DRC we developed a log-gamma generalised linear model (GLM). This method is recommended (Blough & Ramsey, 2000; Briggs et al., 2005; Manning & Mullahy, 2001) and used (Gruber et al., 2012; Haas et al., 2012; Halpern et al., 2013) for right skewed, not normally distributed non-zero healthcare costs. Five observations with zero DRC were set to one Euro. Coefficients were exponentiated to provide each covariate's DRC-ratio. DRC-ratios indicate percentage deviation from reference.

Referencing comparable mental health-related regression models based on claims data (Bramesfeld et al., 2010; Halpern et al., 2013; Kleine-Budde et al., 2013; Zeidler et al., 2012), we hypothesized DRC to be a function of four categories of comorbidity (Table 2a) *or* single MG (Table 2b), multimorbidity, depression disease characteristics, sociodemographic characteristics, use of antidepressants, and pre-index hospital stays. We controlled for use of antidepressants since antidepressant therapy often is initiated in hospital and thus associated with higher DRC (Simon et al., 1995). We applied a linear relation of age and adopted an interaction of age and sex due to its significant association with DRC.

Analysis was performed with Statistical Analysis System (SAS) Version 9.2 and the GENMOD procedure for multivariate analysis. Results were considered statistically significant for p-values <0.05. Additionally, for cost comparison with results reported annually, we extrapolated mean DRC for full 365 days, assuming even distribution of costs, 22 missing days per patient, and that 29% of patients still require treatment after 342 days (Spijker et al., 2002).



Table 1: Patient characteristics and distribution of stepped depression-related treatment

Variable	Total		Stepped Depression-related treatment <sup>a</sup>					Chi-square Test	
	n		General practitioner	Medical specialist (MS)	Psycho-therapist (PT)	MS and PT	Hos-pital	$\chi^2$ 4df	p-value
Total n	18,139		11,033	4,300	1,453	519	834		
	% row	(% col)	60.8	23.7	8.0	2.9	4.6		
<b>Sociodemographic characteristics</b>									
Sex female	13,662	(75.3)	62.0	22.6	8.4	2.8	4.2	18.5	0.0004 *
<b>Age groups</b>									
18-29 years	2,447	(13.5)	52.6	25.3	11.4 +	3.3	7.4 +	109.2	<0.0001 *
30-44 years	5,125	(28.3)	57.5	23.6	10.4	3.5	5.1	53.8	<0.0001 *
45-59 years	8,199	(45.2)	62.0	24.2	6.8	2.9	4.0	23.0	<0.0001 *
60-65 years	2,368	(13.1)	72.3	20.7	3.5 -	0.8 -	2.6 -	175.2	<0.0001 *
East German States	2,995	(16.5)	63.4	22.4	6.7	2.7	4.7	12.2	0.0068
<b>Insurance status</b>									
Employed	11,363	(62.6)	59.4	23.5	8.8	3.4	4.9	24.4	<0.0001 *
Unemployed <sup>b</sup>	2,281	(12.6)	58.0	27.6	6.8	2.6	5.0	23.4	<0.0001 *
Retired	2,291	(12.6)	70.1	22.2	4.2 -	0.9 -	2.5 -	128.6	<0.0001 *
Student, no dependent <sup>c</sup>	269	(1.5)	43.1 -	26.0	20.1 +	4.5 +	6.3 +	67.5	<0.0001 *
Insured as a dependent	1,935	(10.7)	63.7	21.7	7.5	2.4	4.7	7.8	0.0388
<b>Characteristics of depression disease</b>									
Recurrent Depression	4,219	(23.3)	38.8 -	32.4 +	11.2 +	6.2 +	11.5 +	1117.8	<0.0001 *
<b>Depression severity</b>									
Mild	1,321	(7.3)	49.4	25.2	23.9 +	1.4 -	0.1 -	516.1	<0.0001 *
Moderate	5,429	(29.9)	34.6 -	38.9 +	16.8 +	5.6 +	4.1	1813.4	<0.0001 *
Severe	2,732	(15.1)	26.5 -	40.4 +	4.4 -	6.9 +	21.8 +	2811.0	<0.0001 *
Atypical	879	(4.8)	83.4 +	12.6 -	3.5 -	0.2 -	0.2 -	199.0	<0.0001 *
Not specified	7,778	(42.9)	90.6 +	8.2 -	1.0 -	0.1 -	0.2 -	2938.7	<0.0001 *
Antidepressants	8,136	(44.9)	45.1 -	35.9 +	5.5 -	5.1 +	8.3 +	1297.1	<0.0001 *
<b>Comorbidity</b>									
<b>Comorbidity categories</b>									
No comorbidity	8,658	(47.7)	61.3	22.5	9.7	3.1	3.4 -	66.0	<0.0001 *
Serious psychiatric	1,267	(7.0)	42.9 -	28.7	9.9	4.0 +	14.5 +	363.6	<0.0001 *
Medical	7,153	(39.4)	64.9	23.6	6.0 -	2.3	3.2 -	91.7	<0.0001 *
Serious psychiatric and medical	1,061	(5.8)	51.3	28.4	5.5 -	3.2	11.7 +	150.6	<0.0001 *
<b>Multiple comorbidities</b>									
1 Morbidity group	4,562	(25.2)	59.6	23.9	8.1	3.0	5.5	9.5	0.0204
2-3 Morbidity groups	3,309	(18.2)	60.1	25.5	5.7 -	2.6	6.1 +	44.3	<0.0001 *
> 3 Morbidity groups	1,610	(8.9)	63.4	26.0	3.5 -	1.8 -	5.4	55.0	<0.0001 *

<sup>a</sup> Each patient was assigned hierarchically to his most specialised provider, <sup>b</sup> if at least one period of unemployment during 2010 then "unemployed", otherwise longest insurance status during 2010, <sup>c</sup> not insured as a dependent or family member, + positive relative difference to total > 25%, - negative relative difference to total > 25%,  
\* significant for p<0.05 with Bonferroni adjustment for 25 multiple comparisons

## 2.4 Results

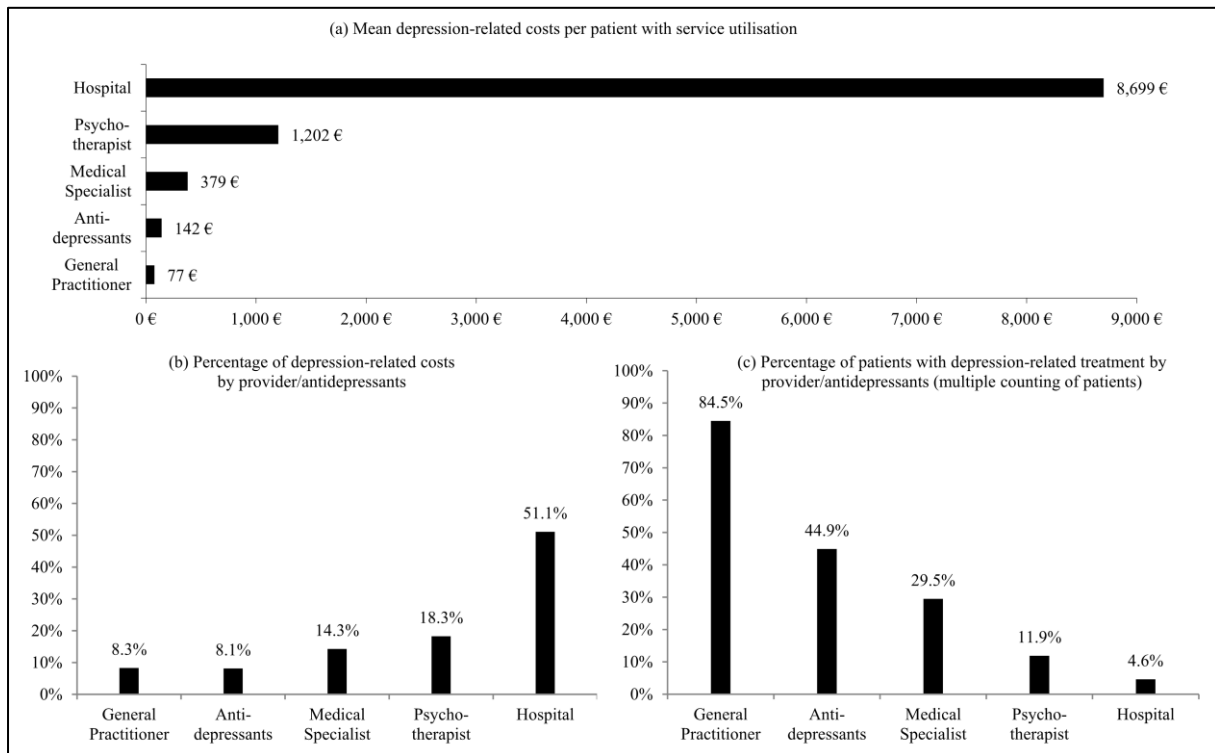
### 2.4.1 Study population

Of 18,139 identified patients, 75% were female (Table 1). Mean age was 45.7 years (SD: 12.2). Nearly half or 47.7% of patients were diagnosed solely with “other depression” (F32.8/F33.8/F32.9/F33.9), whereas 7.3% had a “mild”, 29.9% a “moderate”, and 15.1% a “severe” diagnosed depression severity during observation. Recurrent depression was diagnosed in 23.3% of patients. At least one MG other than depression existed in 52.3% of patients; 39.4% had at least one medical MG, 7.0% at least one serious psychiatric MG and 5.8% both. Multi-comorbidity or more than one different MG per patient prevailed in 27.1% of the patients.

### 2.4.2 Depression-related costs

The estimated mean total direct DRC per patient were €783 (SD: €2,547, Figure 2a) for a new-onset period of DRT observed for 320 to 365 days. Mean DRC extrapolated for 365 days were €797. Mean DRC (SD) per provider per patient treated were €8,699 (€7,321) for hospital, €1,202 (€974) for psychotherapist, €379 (€661) for medical specialist, €77 (€143) for general practitioner, and €142 (€211) for antidepressant prescriptions (Figure 2a). Hospital accounted for 51.1%, psychotherapist for 18.3%, medical specialist for 14.3%, general practitioner for 8.3% and use of antidepressants for 8.1% of total DRC (Figure 2b).

**Figure 2: Depression-related costs and depression-related treatment**



### 2.4.3 Depression-related costs and serious psychiatric comorbidity

Compared to DRC for patients without any MG, DRC nearly doubled for patients with “serious psychiatric comorbidity” (DRC-ratio 1.92;  $p < 0.001$ , Table 2a). With regard to single MG analysis (Table 2b), this effect correlates with the most frequent psychiatric MG “delusion, psychotic disorders and personality disorders” (DRC-ratio 1.72;  $p < 0.001$ ; Hospital DRT 16.2%), “alcohol or drug addiction” (DRC-ratio 1.82;  $p < 0.001$ ; Hospital DRT 11.5%), and “abuse of alcohol or drugs (without addiction)” (DRC-ratio 1.57;  $p = 0.016$ ; Hospital DRT 17.0%). The remaining less frequent MG “schizophrenia”, “alcohol or drug induced psychosis”, or “anorexia nervosa/bulimia” did not predict DRC.

### 2.4.4 Depression-related costs and medical comorbidity

“Medical comorbidity” showed a non-significant tendency for lower DRC (DRC-ratio 0.92;  $p = 0.098$ , Table 2a). Three out of 23 single medical MG predicted lower DRC (Table 2b): “pregnancy” (DRC-ratio 0.66;  $p = 0.008$ ), “rheumatoid arthritis, inflammable disorders of connective tissue” (DRC-ratio 0.77;  $p = 0.015$ ), and “atherosclerosis, arterial aneurysm, diseases of arteries/arterioles” (DRC-ratio 0.65;  $p = 0.010$ ). A high significant positive association with DRC existed for “Osteoarthritis of hip or knee” (DRC-ratio 1.87;  $p < 0.001$ ). The remaining 19 MG including the most common chronic conditions were not associated with DRC.

### 2.4.5 Depression-related costs and combined or multiple comorbidity

“Serious psychiatric and medical comorbidity” predicted higher DRC (DRC-ratio 1.40;  $p < 0.001$ , Table 2a). The effect of sole “serious psychiatric comorbidity” - without any medical MG - was however bigger. Defined “Multiple comorbidity” was not associated with DRC (Table 2).

### 2.4.6 Depression-related costs and patient characteristics

Compared to patients with a single episode, patients with recurrent depression episodes had nearly 50% higher DRC (DRC-ratio 1.49;  $p < 0.001$ ). Compared to males, females’ DRC decreased significantly more per year of life (DRC-ratio of age\*female 0.992;  $p = 0.034$ ). Age, sex, unemployment, and retirement before the age of 66 were not significantly associated with DRC (Table 2b).

### 2.4.7 Depression-related treatment

According to DRT rates by provider, 84.5% of patients visited a general practitioner at least once, 29.5% a medical specialist, 11.9% a psychotherapist, 4.6% hospital, and 44.9% had at least one antidepressant prescription (Figure 2c). Antidepressant prescriptions and sole general practitioner DRT were observed in 20.2% of patients (Table 1, 45.1% related to total).

According to stepped DRT rates, 60.8% of patients were observed to receive their most intense DRT from a general practitioner, 23.7% from a medical specialist, 8.0% from a psychotherapist, 2.9% from a medical specialist and psychotherapist, and 4.6% in hospital (Table 1). Combined DRT from a gen-

eral practitioner and medical specialist, or psychotherapist or hospital DRT was provided to 23.7% of patients (Table 1: General Practitioner versus Figure 2c: General practitioner). In 15.5% of patients we found medical specialist, psychotherapist or hospital DRT and no general practitioner DRT (Figure 2c, calculation).

The hospital DRT rate approximately tripled with sole “serious psychiatric comorbidity” (Table 1: 14.5% of subgroup vs. 4.6% of total), and about doubled with “serious psychiatric comorbidity and medical comorbidity” (11.7% of subgroup vs. 4.6% of total). Among patients with hospital DRT, 36.9% had at least one out of six analysed serious psychiatric (co)morbidity groups (Table 1, calculation).

The categorized severity of the diagnosed depression mostly matched a seemingly appropriate level of specialist care. However, we found sole general practitioner treatment in 26.5% of patients with a severe depression diagnosis (4.0% of total) and in 38.8% of patients with recurrent depression diagnosis of any severity (9.0% of total, Table 1).

Table 2: Factors associated with depression-related costs in a generalised linear Model

Variables	(a)		(b)		(c)		
	Comorbidity categories		Single Morbidity Groups		Count data		
	DRC ratio	95% CI Wald	DRC ratio	95% CI Wald	n	Hospital n	DRT (%)
Category "no comorbidity" (reference)			n.a.		8,658	294	(3.4)
Category "Serious psychiatric comorbidity"	1.922 <sup>a</sup>	(1.619; 2.281)	n.a.		1,267	184	(14.5)
Category "Medical comorbidity"	0.922	(0.838; 1.015)	n.a.		7,153	232	(3.2)
Category "Serious psychiatric and medical comorbidity"	1.397 <sup>a</sup>	(1.150; 1.696)	n.a.		1,061	124	(11.7)
Delusion, psychotic disorders and personality disorders	n.a.		1.721 <sup>a</sup>	(1.470; 2.016)	1,287	209	(16.2)
Alcohol- or drug addiction	n.a.		1.819 <sup>a</sup>	(1.376; 2.406)	662	76	(11.5)
Abuse of alcohol or drugs (without addiction)	n.a.		1.574 <sup>b</sup>	(1.090; 2.273)	253	43	(17.0)
Schizophrenia	n.a.		1.317	(0.893; 1.941)	197	19	(9.6)
Alcohol- or drug induced psychosis	n.a.		0.979	(0.637; 1.506)	187	17	(9.1)
Anorexia nervosa / Bulimia	n.a.		1.208	(0.811; 1.799)	177	19	(10.7)
Hypertension, hypertensive cardiac diseases <sup>c</sup>	n.a.		1.062	(0.947; 1.191)	3,496	172	(4.9)
Diabetes	n.a.		0.863	(0.726; 1.027)	1,300	46	(3.5)
Chronic obstructive bronchitis / emphysema	n.a.		0.907	(0.768; 1.070)	1,103	54	(4.9)
Cancer	n.a.		0.983	(0.822; 1.174)	980	22	(2.2)
Rheumatoid arthritis <sup>d</sup>	n.a.		0.766 <sup>b</sup>	(0.618; 0.949)	634	19	(3.0)
Coronary heart disease / other chronic ischemic dis.	n.a.		0.981	(0.745; 1.291)	584	18	(3.1)
Severe bacterial infection of hypodermis and fat tissue	n.a.		0.851	(0.670; 1.082)	490	19	(3.9)
Psoriasis, parapsoriasis without continuous medication	n.a.		0.907	(0.706; 1.164)	452	17	(3.8)
Polyneuropathy	n.a.		0.941	(0.712; 1.245)	405	9	(2.2)
Acquired diseases of heart valves, rheumatic cardiac dis.	n.a.		1.036	(0.784; 1.368)	382	12	(3.1)
Congestive heart failure	n.a.		0.779	(0.558; 1.087)	319	11	(3.4)
Spinal canal stenosis	n.a.		0.748	(0.552; 1.013)	310	4	(1.3)
Pregnancy	n.a.		0.659 <sup>a</sup>	(0.486; 0.895)	309	12	(3.9)
Arrhythmias not specified	n.a.		1.035	(0.751; 1.426)	295	10	(3.4)
Epilepsy	n.a.		0.989	(0.726; 1.347)	294	16	(5.4)
Osteoarthritis of hip or knee	n.a.		1.870 <sup>a</sup>	(1.357; 2.577)	287	2	(0.8)
Angina pectoris / condition after old myocardial infarction	n.a.		0.811	(0.566; 1.163)	284	12	(4.2)
Atherosclerosis, arterial aneurysm	n.a.		0.647 <sup>b</sup>	(0.464; 0.901)	273	5	(1.8)
Renal failure	n.a.		1.306	(0.912; 1.872)	252	8	(3.2)
Other iatrogenic complications	n.a.		0.830	(0.589; 1.170)	237	8	(3.4)
Polycythaemia vera / other anemias not specified	n.a.		0.874	(0.592; 1.291)	200	15	(7.5)
Chronic inflammatory bowel diseases	n.a.		1.056	(0.725; 1.538)	194	7	(3.6)
Multiple Sclerosis	n.a.		1.026	(0.700; 1.505)	188	3	(1.6)
> 3 morbidity groups	1.070	(0.910; 1.257)	1.093	(0.897; 1.332)	1,610	87	(5.4)
Preindex inpatient stay for mental disorder <sup>e</sup>	1.057	(0.945; 1.183)	1.040	(0.935; 1.156)	292	15	(5.1)
Preindex inpatient stay for medical disorder <sup>f</sup>	1.056	(0.791; 1.410)	1.114	(0.843; 1.472)	1,701	71	(4.2)
Recurrent depression	1.457 <sup>a</sup>	(1.314; 1.615)	1.485 <sup>a</sup>	(1.348; 1.637)	4,219	484	(11.5)
Depression not specified or atypical (reference)					8,657	18	(0.2)
Depression mild	3.538 <sup>a</sup>	(3.003; 4.169)	3.589 <sup>a</sup>	(3.075; 4.189)	1,321	1	(0.1)
Depression moderate	4.645 <sup>a</sup>	(4.200; 5.136)	4.680 <sup>a</sup>	(4.257; 5.144)	5,429	221	(4.1)
Depression severe	9.296 <sup>a</sup>	(8.154; 10.60)	9.253 <sup>a</sup>	(8.178; 10.47)	2,732	596	(21.8)
Antidepressants	1.913 <sup>a</sup>	(1.755; 2.084)	1.876 <sup>a</sup>	(1.730; 2.035)	8,136	675	(8.3)
Age (years)	0.995	(0.988; 1.002)	0.994	(0.988; 1.001)	18,139	834	(4.6)
Sex female	1.256	(0.878; 1.797)	1.295	(0.920; 1.822)	13,662	569	(4.2)
Age (years)*Sex female	0.993	(0.985; 1.000)	0.992 <sup>b</sup>	(0.985; 0.999)	n.a.	n.a.	n.a.
East German states	1.029	(0.921; 1.150)	0.985	(0.886; 1.094)	2,995	142	(4.7)
Employed (reference)					11,363	553	(4.9)
Unemployed	1.379	(0.958; 1.984)	1.352	(0.960; 1.905)	2,281	115	(5.0)
Retired	0.914	(0.769; 1.085)	0.899	(0.764; 1.057)	2,291	58	(2.5)
Student not insured as a dependent	1.224 <sup>b</sup>	(1.067; 1.404)	1.196 <sup>b</sup>	(1.050; 1.361)	269	17	(6.3)
Insured as a dependent	0.892	(0.742; 1.072)	0.880	(0.739; 1.047)	1,935	91	(4.7)

<sup>a</sup>p<0.01, <sup>b</sup>p<0.05 <sup>c</sup>full name: Acquired diseases of heart valves and rheumatic cardiac diseases / cardiac diseases not specified, <sup>d</sup> full name: Rheumatoid arthritis, inflammable disorders of connective tissue, <sup>e</sup> at least one inpatient admission during 2009 with discharge diagnosis 'F.x' ICD-10, <sup>f</sup> at least one inpatient diagnosis with discharge diagnosis other than 'F.x' ICD-10, dis.: disease, (a) Akaike information criterion = 276,373.62, (b) Akaike information criterion = 273,519.9 (less = better model specification)

## 2.5 Discussion

### 2.5.1 Depression-related costs

Mean total DRC of €797 extrapolated for 365 days differed from previously reported annual results of

- €2,541 for “depression-specific treatment” in patients fulfilling the diagnosis criterion of F32.x/F33.x ICD-10 (Salize et al., 2004, group two),
- €487 for “depression-specific costs” during baseline year 2007 (Kleine-Budde et al., 2013),
- €1,264 for “direct costs of depression disease” in patients with service utilisation (Friemel et al., 2005).

These differences might be explained by differences in (i) observation period or (ii) attribution of costs to depression disease. According to Spijker et al. (2002), about 76% of patients recover from depression within one year. DRC reported by Salize et al. (2004) more than tripled this analysis’ mean DRC presumably because 52 weeks of *continuous* depression treatment were extrapolated from 8 weeks of survey for *all* patients (Friemel et al., 2005).

Using a very similar claims data costing algorithm, Kleine-Budde et al. (2013) estimated notably lower DRC. The studies’ annual cross sectional design included censored - less costly - treatment or observation periods. Additionally, the studies’ East German study population included 66% of retirees and 80% of patients with atypical/unspecified depression diagnoses. This explains lower depression costs (Bramfeld et al., 2010; Bramfeld et al., 2007b).

Mean direct costs of depression surveyed by Friemel et al. (2005) possibly exceed our result because *all mental health services* including services provided for other psychiatric illness were *attributed* to depression treatment. Discussed studies were chosen because they surveyed/observed detailed patient-level costs and matched this analysis’ study population - of patients with a diagnosis of depression disease and utilisation of SHI services - , cost definition and survey method to the best possible extent.

Gustavsson et al. (2011) modelled mean €781 direct annual health care costs of mood disorders (F33/F32/F31/F30 ICD-10) in Germany. We consider Gustavsson et al. (2011) to confirm this DRC analysis of a nationwide study population because prevalence of bipolar affective disorders’ (F31) and manic episodes (F30) - not analysed here - were reportedly low (Jacobi et al., 2014; Pini et al., 2005). The German national guideline for depression reports €2,000 annual direct depression specific costs (AWMF, 2012, p173). Discussed results suggest that these are either overestimated or patients in our sample do not receive full guideline-concordant care.

Hospital DRC accounted for 51.1% of total DRC. Thus 4.6% of inpatients covered more than half of the total study population’s DRC. DRC underestimation due to missing DRC data from psychiatric

outpatient clinics, auxiliary services, and medical specialists other than mental health amounts to about 5% (Friemel et al., 2005; Kleine-Budde et al., 2013; Salize et al., 2004).

### 2.5.2 Comorbidity

According to Hasin et al. (2005), p1097 “substance dependence, panic and generalized anxiety disorder, and several personality disorders” are the most frequent psychiatric comorbidities among patients with depression. Correspondingly, this analysis’ most frequent serious psychiatric MG were “delusion, psychotic disorders and personality disorders”, “alcohol and drug addiction”, “abuse of alcohol or drugs”. Jacobi et al. (2014) reported at least one psychiatric comorbidity in 67% of patients with depression. We explored associations of serious psychiatric MG, present in 12.8% of patients. “Although psychiatric disorders are wide-spread, serious cases are concentrated among a relatively small proportion of cases with high comorbidity (Kessler et al., 2005), p617”. We assumed “serious cases” of psychiatric comorbidity to be covered in this analysis. The most prevalent psychiatric comorbidities *not analysed* were “somatoform disorders” and “anxiety” (Melchior et al., 2014). Beyond data description, “co-occurrence” of psychotic disorders or delusion in patients diagnosed with depression may raise concerns about the true disease nature of affected study subjects and possibly the validity of their depression diagnosis.

### 2.5.3 DRC and serious psychiatric comorbidity

DRC nearly doubled with “serious psychiatric comorbidity”. Likewise, Boenisch et al. (2011) reported significantly more “depression-specific threshold treatment” for patients with “psychiatric comorbidity”. However, only the comorbid MG (i) “delusion, psychotic disorders and personality disorder”, (ii) “alcohol or drug addiction” - confirmed by Sullivan et al. (2005) -, and (iii) “abuse of alcohol or drugs without addiction” predicted higher DRC. High rates of hospital DRT (Table 2c) suggest “hospital comorbidity bias (Bak et al., 2005), p817”. Even accepting systematic comorbidity difference by setting, we assume hospital DRC overestimation when using cost attribution by discharge diagnosis for named three MG. Further serious psychiatric MG did not predict DRC. This roughly internally validates our attribution of costs related to depression and not related to other psychiatric illness.

### 2.5.4 DRC and medical comorbidity

“Medical comorbidity” did not significantly predict DRC (Table 2a). The most frequent, wide-spread chronic medical diseases and 19 out of 23 analysed medical MG did not predict DRC, except certain MG in older adults. The MG “atherosclerosis” and “rheumatoid arthritis” predicted lower DRC. Both diseases’ prevalence is positively associated with depression prevalence (Tiemeier et al., 2004). Affected patients might frequently receive a depression diagnosis but rarely expensive DRT.

The MG “osteoarthritis” predicted seriously higher DRC. Likewise, Carstensen et al. (2012) found the interaction of depression and osteoarthritis *not* to lower total healthcare costs despite a hypothesised

synergy effect. For osteoarthritis “there are no current interventions proven to [...] curb the disease process” besides joint replacement (Krasnokutsky et al., 2007). We hypothesised this to intensify depression severity and costly depression treatment “substitution”.

Depression diagnosis prevalence reaches its peak beyond the analysed maximum of 65 years (Gerste & Roick, 2014; Melchior et al., 2014). Observed associations of MG prevalent in elderly patients with depression need to be tested for a majority of even older patients. Pregnancy predicted lower DRC. Reduced depression care before or after birth confirms this finding (Bennett et al., 2010).

### 2.5.5 DRC and patient characteristics

Sex predicted DRC only when interacted with age. Accordingly, Halpern et al. (2013) found no significant sex difference for mental health-related healthcare costs or hospitalisations in patients with depression aged 18-64 years. Sex difference in DRC may stand to reason when controlling for gender sensitive MG like e.g. pregnancy or hypertension.

### 2.5.6 Depression-related treatment

Available comparable measures confirmed observed providers’ DRT rates. Melchior et al. (2014) and (Gerste & Roick, 2014) reported sole general practitioner DRT in 59% (64.1%, study population without hospital DRT) of patients, closely matching identified 60.8% in our study. Bramesfeld et al. (2007a) identified 11.7% of patients contacting a psychotherapist for *any* psychiatric illness in 2004. This analysis observed psychotherapist DRT in 11.9% of patients in 2010. Although depression discharge diagnoses were analysed in the same fashion for each source, the hospitalisation rate varied between 5.4% (Gerste & Roick, 2014), 4.6% (Table 1), 3% (Bramesfeld et al., 2007a) and 2.8% (Melchior et al., 2014). Differences in age ranges used (Gustavsson et al., 2011) and SHI funds’ morbidity (Hoffmann & Icks, 2012) might explain this.

DRT description identified nearly threefold hospital DRT when “serious psychiatric comorbidity” was present. The coexisting MG “Delusion, psychotic disorders personality disorders”, “alcohol or drug addiction”, and “abuse of alcohol or drugs” seriously increased crude *depression* hospitalisation rates (Table 2c). Supporting this find, Moustgaard et al. (2014) reported more than doubled Hazard ratios for depression hospitalisation with “other psychotropic medication” or “substance use disorders treatment”.

The national guideline recommends specialist treatment for diagnosed severe depression (AWMF, 2012). This recommendation was possibly not met for about one quarter of patients with observed severe depression diagnosis and sole general practitioner DRT. Similarly, Gerste & Roick (2014) identified 37.8% of patients with severe depression without specialist treatment (study population without hospital DRT). In nearly half of patients with at least one antidepressant prescription (45.1%) we observed sole general practitioner DRT. This suggests a high rate of antidepressant therapy initiation



without specialist or hospital involvement, as the patients included had no antidepressant prescriptions 6 months before the baseline.

Both findings are subject to missing psychiatric outpatient clinic data. Patients possibly accessed this specialist care provider without notice. Like Gerste & Roick (2014), we assumed observed specialist treatment deficiency to persist even if missing psychiatric outpatient clinic data might reduce its quantity because general practitioners frequently do not transfer patients with depression to specialists (Jacobi et al., 2002; Schneider et al., 2004).

### 2.5.7 Strengths and limitations

We consider the inclusion of individuals from the general population of all German federal states as a major strength of our study. Retrospective analysis of new-onset DRT enabled temporal coverage of a complete perceived episode of depression disease up to 365 days, avoided possible observation time bias of cross-sectional analysis (Beekman et al., 2001) and possible recall bias. However, observation started in January or February. “Seasonal affective disorder” is possible, which might ambiguously increase (Harris, 1986; Morken et al., 2002) or reduce (Blazer et al., 1998) DRC or DRT results.

A large study population and a comprehensive (co)morbidity classification system enabled first exploration of many specific disease combinations. However, only serious psychiatric MG were available. Despite using comprehensive data, most psychiatric outpatients clinic’s data were unavailable. As discussed, this might be negligible for cost estimation, but weakens our assumption of undersupply for some severely ill patients.

Based on preceding work by Kleine-Budde et al. (2013) and Zeidler et al. (2013) we proposed a detailed algorithm for approximation of depression-related costs in outpatient care which could be adapted for further diseases. Full data set linkage was provided for 2010 only. To facilitate patient selection, the observation period had to vary between 320 to 365 days.

The multivariate model included relevant variables commonly used in claims data. However, controls for “education”, “marital status”, “urbanity” (Wang et al., 2005), “social support” (Dew et al., 1991), “somatoform disorders” and “anxiety” were missing (Spijker et al., 2001). The model estimators might be subject to overt bias.

### 2.5.8 Conclusion

The most relevant finding of this study is a precise estimation of mean direct Depression-related costs of €783 for near annual observation of new-onset treatment in a nationwide study population.

Estimated €783 were largely below the German national guideline's assessment. Direct spending specifically for depression care might be below known assumptions based on costing methods with varying cost attribution and observation period.

More than 50% of total DRC was due to the hospitalisation of less than 5% of all patients. Collaborative outpatient care for some of them could possibly improve healthcare budgets and patient's quality of life.

Among serious psychiatric comorbidities only "delusion, psychotic and personality disorders" and "substance abuse/addiction" predicted relevantly higher DRC. Focused combination treatment of "substance abuse/addiction" *and* depression in accessible patients might possibly reduce the ongoing high rate of hospital DRT. Co-occurrence of psychotic disorders or delusion partly questions the validity of depression hospital discharge diagnoses, and could indicate overestimation of hospital DRC.

The age-related diseases "atherosclerosis(-)", "rheumatoid arthritis(-)" and "osteoarthritis(+)" predicted DRC. Confirmation for patients older than 65 years and further detail on depression treatment is required.

According to cross provider analysis, up to one quarter of patients with severe depression diagnosis might lack outpatient specialist treatment.

### 2.6 Acknowledgements

We thank the BARMER GEK Statutory Health Insurance, Andreas Gerber-Grote (Institute for Quality and Efficiency in Health Care, IQWiG), and Sandra Milev (Canadian Agency for Drugs and Research in Health, CADTH) for data provision, advice and proof reading.

Table 3: ICD-10 diagnosis codes of morbidity groups (supplementary material)

Morbidity Group <sup>a</sup>	Name of Morbidity group	Diagnosis criteria (inpatient main/secondary diagnosis or outpatient confirmed diagnosis of ICD-10-GM)
<b>SERIOUS PSYCHIATRIC ILLNESS</b>		
56	Delusion, psychotic disorders and personality disorders	F22, F24, F28, F29, F60, F61, F62.8, F62.9, F68.1, F68.8, F69
52	Alcohol- or drug addiction	F10.2, F11.2, F12.2, F13.2, F14.2, F15.2, F16.2, F18.2, F19.2
53	Abuse of alcohol or drugs (without addiction)	F10.0-1, F11.0-1, F12.0-1, F13.0-1, F14.0-1, F15.0-1, F16.0-1, F18.0-1, F19.0-1
54	Schizophrenia	F20, F21, F25
51	Alcohol- or drug induced psychosis	F10.3-9, F11.3-9, F12.3-9, F13.3-9, F14.3-9, F15.3-9, F16.3-9, F18.3-9, F19.3-9
60	Anorexia nervosa, Bulimia	F50.0-3
<b>MEDICAL ILLNESS</b>		
91	Hypertension, hypertensive cardiac diseases <sup>b</sup>	I10.0, I15.0, I51.7
15,16,17,19	Diabetes	E10, E11, E12, E13, E14, O24
109	Chronic obstructive bronchitis, emphysema	J43, J44, J45, J46, J98.2, J98.3
8,9,10,11, 12,13,14	Cancer	C00-C04, C06-C26, C30-C34, C37-C41, C45, C46.0, C48.0, C49, C50, C60-C72, C74-C78, C79.1-8, C80, C97, D05.1, D42.0-1, D42.9, D43.0-7, D43.9, D44.3, D44.5, D37, D38.0, D39, D40, D41, D44.0-2, D47.0, D47.2, D47.3, D47.7, D47.9, D48, L94.5, Q85.0, Q85.1, Q85.8, Q85.9
38	Rheumatoid arthritis, inflammable disorders of connective tissue	M05, M06, M08, M09, M12.3, M30-M34, M35.0-3, M35.5, M35.8-9, M36.0, M36.8, M45.0, M46.0, M46.8, M46.9, M49.3, M49.4, M49.8
84	Coronary heart disease, other ischemic diseases	I25.0, I25.1, I25.3, I25.4, I25.6, I25.8, I25.9
152	Severe bacterial infection of hypodermis and fat tissue	A06.7, A20.1, A22.0, A26.0, A31.1, A32.0, A36.3, A43.1, A44.1, A46, B38.3, B40.3, B43.0, B43.2, B45.2, B46.3, B55.1, B78.1, L00, L01-L05, L08, L88, N49.80, N76.80
220	Psoriasis and parapsoriasis without continuous medication	L40.1, L40.2, L40.3, L40.4, L40.8, L40.9, L41
71	Polyneuropathy	G59-G64, G71.1, G71.3, G71.8, G71.9, G72, G73.4, G73.5, G73.6, G73.7
86	Acquired diseases of heart valves, rheumatic cardiac diseases	I05-I08, I34-I39
80	Congestive heart failure	I25.5, I42, I43, I50, I51.4, I51.5
39	Spinal canal stenosis	M48.0, M99.2, M99.3, M99.4, M99.5, M99.6, M99.7
146	Pregnancy	O09-O11, O13, O14.0-1, O14.9, O15.0, O15.9, O16, O20-O26, O28-O31, O34-O36, O43.0, O43.1, O43.8, O43.9, O44, O46-O48, Z33-Z35
92	Arrhythmias not specified	I47.1, I48.0, I48.00, I48.01, I48.09, I48.1, I48.10, I48.11, I48.19
74	Epilepsy	G40, G41
40	Osteoarthritis of hip or knee	M16, M17, M19.05, M19.25, M19.85, M19.95
83	Angina pectoris / condition after old myocardial infarction	I20.1, I20.8, I20.9, I23.0, I23.1, I23.2, I23.3, I23.6, I23.8, I24.1, I25.2
106	Atherosclerosis, arterial aneurysm, diseases of arteris or arterioles	I70.0, I70.1, I70.2, I70.20, I70.21, I70.22, I70.25, I70.8, I70.9, I77.8, I77.9
131	Renal failure	I12.0, I12.00, I12.01, I13.1, I13.10, I13.11, I13.20, I3.21, N17, N18.8-, N18.9, N19, Q61.1
165	Other iatrogenic complications	E89, T81.4
214	Polycythaemia vera, oth anemias not specified	D45, D46.1, D62, D63, D64.0, D64.1, D64.2, D64.3, D64.8
33	Chronical inflammatory bowel diseases	K50, K51
72	Multiple Sclerosis	G35, G36, G37.0-2, G37.5-9

<sup>a</sup> Number of morbidity group in the German Statutory health insurance risk compensation scheme classification for year 2010 morbidity information, <sup>b</sup> full name: Hypertension, hypertensive cardiac diseases without complications /cardiac diseases not specified

### 3 Persistenz und Nichtwiederkehr von depressionsbezogener Behandlung

Dies ist ein Autorennachdruck der am 20.12.2017 akzeptierten Version des Artikels:

Christoph Johann Wagner, Charalabos-Markos Dintsios, Florian Gerhard Metzger, Helmut L'hoest Ursula Marschall, Bjoern Stollenwerk, Stephanie Stock (2018). *Longterm persistence and nonrecurrence of depression treatment in Germany: a four-year retrospective follow-up using linked claims data*. International journal of methods in psychiatric research, 27(2), e1607. doi: 10.1002/mpr.1607

Impact Factor 2016, International Journal of Methods in Psychiatric Research: **3,176**

Eine Lizenzvereinbarung zwischen Christoph Wagner und dem Wiley-Verlag zur Verwendung dieses Artikels in dieser Dissertationsschrift für nicht-kommerzielle Zwecke liegt vor.

#### 3.1 Abstract

**OBJECTIVES:** To measure persistence and nonrecurrence of depression treatment and investigate potential risk factors.

**METHODS:** we retrospectively observed a closed cohort of insureds with new-onset depression treatment in 2007 and without most psychiatric comorbidity for 16 quarters (plus one to ascertain discontinuation). We linked inpatient/outpatient/drug-data per person and quarter. Person-quarters containing specified depression services were classified as depression-treatment-person-quarters (DTPQ). We defined *longterm-DTPQ-persistence* as 16+1 continuous DTPQ and *longterm-DTPQ-nonrecurrence* as 12 continuous quarters *without* DTPQ, and used multivariate logistic regression to explore associations with these outcomes.

**RESULTS:** Within first 16 quarters, 28,348 patients' first period (total time) persisted for a mean/median 5.4/3 (8.7/8) quarters. 14% had *longterm-DTPQ-persistence*, associated ( $p < 0.05$ ) with baseline hospital (Odds ratio, OR=1.80), psychotherapy/specialist-interview *and* antidepressants (OR=1.81), age (years, OR=1.03), unemployment (OR=1.21), retirement (OR=1.31), insured as a dependent (OR=1.32). 34% had *longterm-DTPQ-nonrecurrence*, associated with psychotherapy/specialist-interview (OR=1.40), antidepressants (OR=0.54), female sex (OR=0.84), age (years, OR=0.99), retirement (OR=1.18), insured as a dependent (OR=0.88). Women differed for episodic and not chronic treatment.

**CONCLUSION:** *Treatment* measures compared to survey's *symptoms* measures. We suggest further research on "treatment-free-time". Antidepressants(-) and psychotherapy/specialist-interview(+) were significantly associated with *longterm-DTPQ-nonrecurrence*. This was presumably moderated by

possible short-time/low-dosage antidepressants use(-) and selective therapy assignment(+). Sample selectivity limited data misclassification.

KEY WORDS: depressive disorder, chronic disease, recurrence, longitudinal studies, risk factors, psychotherapy

### 3.2 Introduction

Depression has a high prevalence (Jacobi et al., 2014), often results in disability (Paykel et al., 2005), and causes society substantial costs (Gustavsson et al., 2011). *Longterm persistence* (chronification) and *nonrecurrence* (stable recovery) are the worst and best “lifetime” outcomes of depression. We measure longterm persistence and nonrecurrence of depression treatment and explore their risk factors.

Prospective follow-up studies that are representative, cover primary, secondary, and inpatient care for several years with close measurement intervals and good follow-up rates are seldom (Lee, 2003). We considered mostly studies listed in four systematic reviews (Gilchrist & Gunn, 2007; Hardeveld et al., 2010; Steinert et al., 2014a; van Weel-Baumgarten et al., 2000b). We searched for studies following patients for  $\geq 4$  years with  $\geq 3$  follow-up measurements, and found clinical studies recruiting in primary care (Riihimäki et al., 2014), secondary care (Furukawa et al., 2000; Holma et al., 2008; Kanai et al., 2003; Keller et al., 1992; Maj et al., 1992; Mueller et al., 1999; Solomon et al., 1997), and tertiary care (Naz et al., 2007). One German survey followed inpatients for three years after discharge (Seemuller et al., 2014).

These and similar “clinical cohorts” provide landmark measures of depression persistence or recurrence, but cannot avoid methodological shortcomings such as selectivity by setting, Berkson’s bias, (differential) recall bias, Hawthorne effect, and attrition. Sample sizes ranged from  $n=87$  (Naz et al., 2007) to  $n=431$  (Keller et al., 1992). This limits detailed multivariate analysis, especially of infrequent explanatory variables (Lee, 2003). Associations of gender or further variables with depression persistence/recurrence were frequently not conclusive across studies (Hardeveld et al., 2010; Steinert et al., 2014a; van Weel-Baumgarten et al., 2000b).

Representative studies with a large sample, longterm follow-up, and close measurement are hardly feasible and expensive (Cochran & Chambers, 1965). We decided on a retrospective approach, and discuss limitations of this (Hemkens et al., 2016b). The Institute for Quality and Efficiency in Healthcare (IQWiG, 2013) and the BARMER GEK statutory health insurance (SHI) provided resources and claims data to analyse treatment patterns in Germany.

Our first objective was to analyse depression treatment in each quarter for 16 quarters and to measure:

- the proportion of patients with continual treatment (longterm persistence)
- the proportion of patients who stop and never resume treatment (longterm nonrecurrence)
- the median/average time to first treatment discontinuation
- the proportion of total time spent having treatment

Our second objective was to identify variables associated with longterm persistence and nonrecurrence from baseline sociodemographic and depression treatment data.

## 3.3 Methods

### 3.3.1 Design

We performed a retrospective follow-up study of a population-based closed cohort. We analysed patients with new-onset diagnosed depression treatment in 2007 and no previous diagnosis of depression in 2006. The study time ranged from 2007 to 2011. To estimate incidence of recurrence, we excluded persons who died, switched sickness funds, had no daily full insurance coverage, or moved abroad between 2006 and 2011 (Boenisch et al., 2011).

We analysed billed inpatient/outpatient-services related to a depression diagnosis (F32.x/F33.xICD-10), and outpatient antidepressant prescriptions (ATC-code N06Axx) per patient and quarter of the year (Section 3.3.4 and 3.3.5). A patient's first quarter of observation was defined by the first depression-related service in 2007. We traced each patient for 16 quarters (plus one to ascertain discontinuation). we followed international (Benchimol et al., 2015; von Elm et al., 2007a) and German (Swart et al., 2016) guidelines for reporting of observational studies.

### 3.3.2 Data and subgroup for multivariate analysis

We analysed claims data from the single largest German SHI fund in 2010: the BARMER GEK. It then covered about 8.67 Mio. insurees, ~11% of the German SHI population for  $\geq 1$  day (Grobe et al., 2012). In 2010, the BARMER GEK resulted out of the merger of BARMER and GEK. We used subsequently merged and anonymised data from 2006-2011.

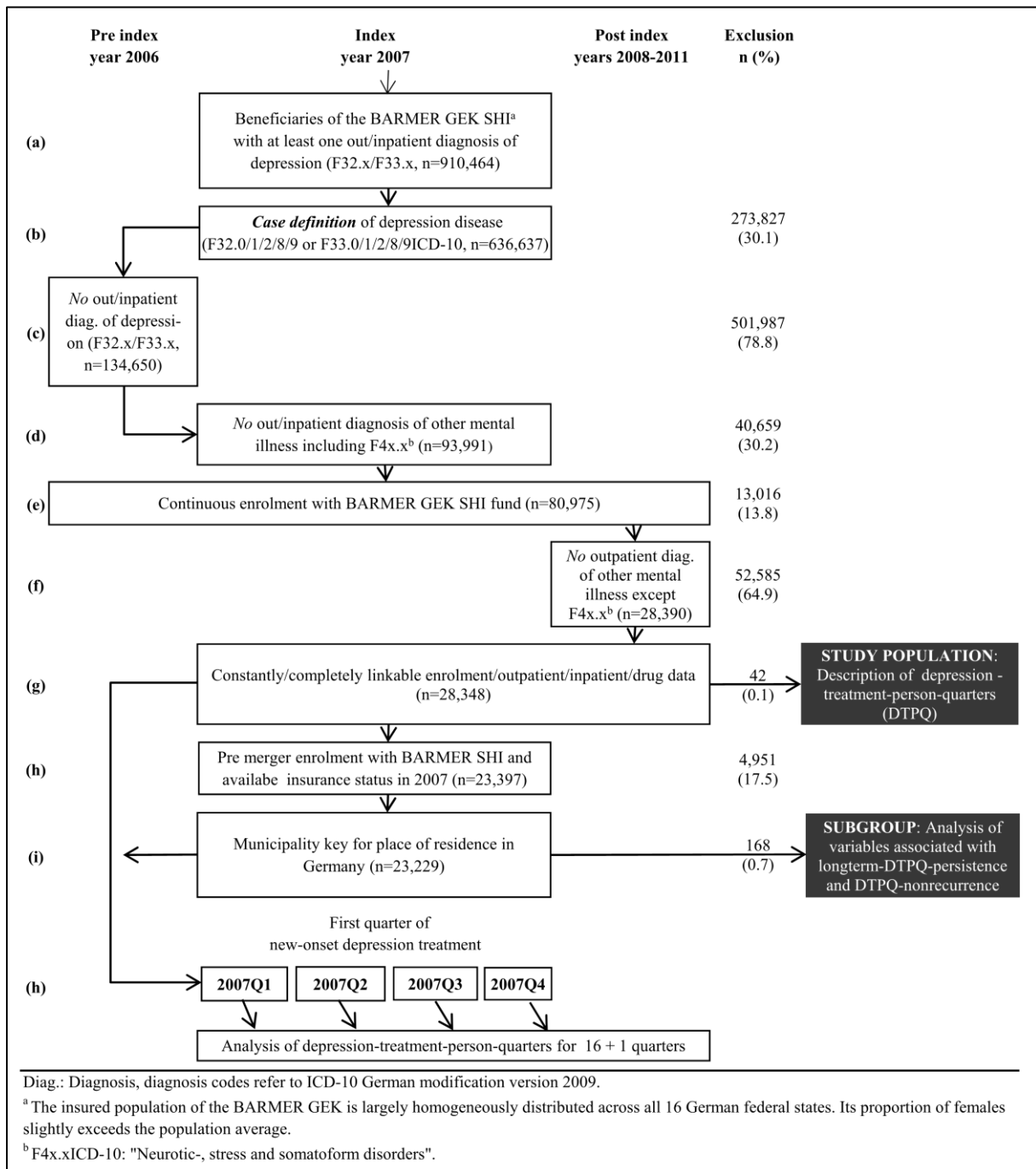
Data on "insurance status" in the baseline year 2007 - before the merger - was only available to us for persons then insured by the BARMER, but not for those from the smaller GEK. We used spatial data on population and psychotherapist density provided by the Federal Office for Building and Regional Planning (INKAR) for 2008, linking the data to a patient's municipality key in 2007.

We defined a *Subgroup* of persons for whom pre-merger data on "insurance status" and a German municipality key were available. For this subgroup, we had complete and comprehensive baseline

data. We used this subgroup for multivariate exploration of associations of baseline variables (Figure 3i, Table 4b, Table 6).

Physicians in Germany code outpatient diagnoses as “ruled out”, “asymptomatic”, “suspected”, and “confirmed”. We analysed solely outpatient (inpatient) treatment files holding specified “confirmed” (main discharge) diagnoses (Gerste & Roick, 2014; Kleine-Budde et al., 2013). The term “physician” includes medical/psychological psychotherapist.

**Figure 3: Selection of study population**



### 3.3.3 Study population

We included patients of any age with assured, newly diagnosed unipolar depression in 2007 (Townsend et al., 2012) according to a case definition (Gerste & Roick, 2014; IQWiG, 2013; Kleine-Budde et al., 2013; Spettell et al., 2003). We used diagnoses of “single depressive episode” (F32.0/1/2/8/9ICD-10) or “recurrent depression” (F33.0/1/2/8/9ICD-10) in 2007. We included patients if they had at least (case definition, Figure 3b):

- two outpatient diagnoses by two physicians within one quarter, or
- two outpatient diagnoses within two different quarters, or
- one inpatient diagnosis.

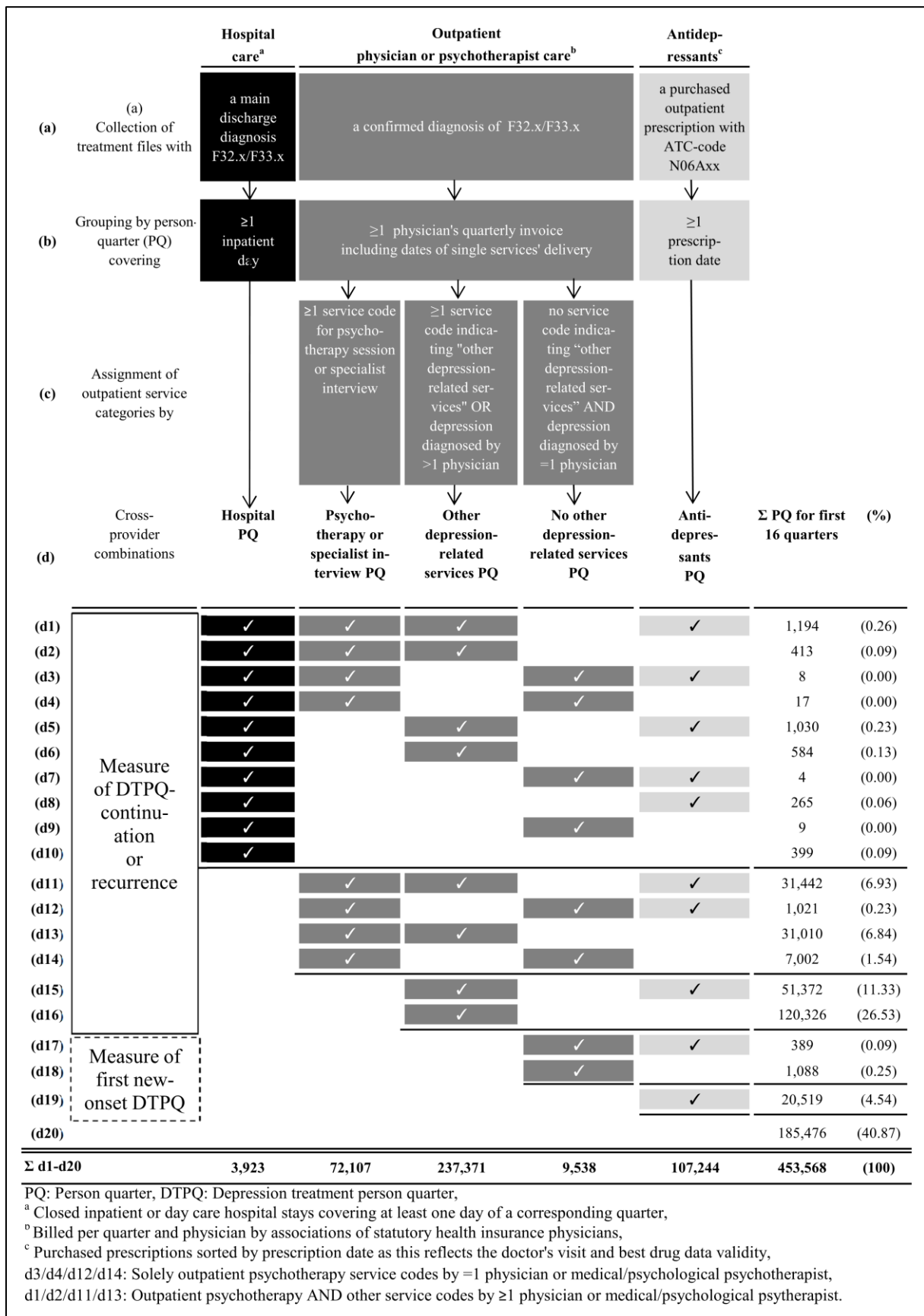
To ensure *new-onset* depression treatment, we excluded patients with  $\geq 1$  preexisting outpatient or inpatient depression diagnosis (F32.x/F33.xICD-10) in 2006 (Figure 3c). We did not exclude patients with antidepressant prescriptions in 2006 (ATC-code N06Axx) who had no coexisting depression diagnosis as these antidepressant prescriptions were possibly meant for other conditions (Melfi & Croghan, 1999). We did not exclude patients with additional other depression diagnoses of F31.x/F32.3/F33.3/F32.4/F33.4/F34.xICD-10.

From the 2007 data, we excluded all patients with any other psychiatric diagnosis of F0/F1/F2/F4/F5/F6/F7/F8/F9ICD-10 (Figure 3d). Beyond 2007, we excluded all patients *newly* diagnosed with F0/F1/F2/F5/F6/F7/F8/F9ICD-10 (Figure 3f). We did not exclude newly diagnosed “neurotic stress and somatoform disorders” (F4x.xICD-10); a diagnostic group that frequently overlaps with depression. We regarded it as “concomitant symptoms” of previously diagnosed depression (Silverstone & von Studnitz, 2003; Wiegand et al., 2016).

We excluded diagnosed psychiatric comorbidity in 2007 and beyond to exclusively analyse depression disease, avoid bias by psychiatric comorbidity, and possible misclassification of outpatient psychiatric services (Section 3.3.4).



Figure 4: Classifying categories (a-c) and combinations (d1-d19) of depression treatment (study population, 16 quarters)



### 3.3.4 Identifying and classifying depression treatment

For every patient and every quarter of observation, we classified all treatment files into five categories of depression treatment: one for hospital, three for outpatient physician, and one for antidepressant services (Figure 4). We built these categories in three steps: We *extracted* any treatment file related to depression disease from 2007 to 2011 (Figure 4a), *sorted* treatment files per person and quarter (Figure 4b), *grouped* three categories for outpatient physician treatment (Figure 4c).

Three outpatient categories were necessary because a quarter with a confirmed outpatient physician depression diagnosis does not necessarily reflect ongoing treatment of depression. The diagnosis might not be valid (Mitchell et al., 2009). The diagnosis might be noted as “secondary” and not reflect de facto treatment of acute symptoms (Giersiepen et al., 2007).

However, one can validate a diagnosis by the same diagnosis *in preceding or subsequent quarters*. We used this for our case definition (Section 3.3.3, Figure 3b). A diagnosis *and possibly depression treatment* can also be validated by confirming outpatient services, *delivered in the same quarter* (Schubert et al., 2010a). We therefore built three categories of outpatient services to confirm or reject treatment of possible symptomatic depression (Figure 4c-d):

- “Psychotherapy or specialist interview” (PT/SI) comprised service codes marking a psychotherapy session or neurological/psychiatric/medical-specialist interventions  $\geq 10$  minutes.
- “Other services” covered e.g. anamnesis, tests, training procedures, electroencephalogram, mostly provided by medical specialists, or psychotherapy report, probatory session, urgent home visit provided by general practitioner, specialist or psychotherapist.
- “No other services” defined minimum observed outpatient physician “treatment” by absence of any specified depression-related service code and only one physician noting the diagnosis.

German physician associations use a fee-for-service system and a comprehensive list of single service codes to distribute SHI payments. To analyse treatment and costs *related* to depression disease, the Institute for Quality and Efficiency in Health Care specified a sample list of service codes for a cost-effectiveness report on antidepressants (IQWiG, 2013). Service codes were extracted for a trial sample solely diagnosed with depression, ranked by frequency per physician group, independently reviewed by physician/economist. We used this list for classification. A senior medical specialist further deleted a few service codes ambiguously signalling low-threshold maintenance therapy. Service codes (see supporting information Table 7) were tested for annual consistency using frequency analysis.

Physician and SHI Association’s data transfer agreements limit *diagnosis validation in the same quarter* (Zeidler et al., 2013): Diagnosis data is available by quarter only whereas single services data is available by date of delivery. A psychiatric service cannot exclusively be linked to a depression diag-

nosis, e.g. if bulimia was diagnosed in the same quarter and likewise indicates this service. To avoid possible misclassification, we excluded patients with concurrent psychiatric diagnoses (Section 3.3.3, Figure 3d/f).

### 3.3.5 Tracing the course of depression treatment

In any quarter, a person could have an arbitrary *combination* of classified five categories of depression treatment (Figure 4d1-20). Using these combinations, we defined depression-treatment-person-quarters (DTPQ). A DTPQ defines a *minimum combination* of depression treatment categories. A DTPQ was meant to indicate treatment of possibly symptomatic depression.

A DTPQ indicating *continuation* or *recurrence* of treatment had to cover *at least* one physician visit with a depression diagnosis *and* depression-related services (Figure 4d1-d16). Remaining categories (Figure 4d17-19) did not qualify. We regarded them as maintenance therapy and prone to possible misclassification.

The *end* of a row of consecutive DTPQ (Figure 4d1-16) was marked by one quarter *without* (Figure 4d17-20). We assumed *recurrence* of treatment if a patient had a DTPQ (Figure 4d1-16) after at least one quarter *without* ( $\geq 13$  weeks). Surveys similarly defined “ $\geq 8$  weeks *without* symptoms” as full remission/recovery (Figure 6).

To mark the *very first new-onset* DTPQ in 2007, *any* combination of depression treatment categories sufficed (Figure 4d1-19), including sole antidepressant prescriptions and/or depression diagnoses without depression-related services (Figure 2d17-19). We did so to sensitively capture the first symptoms presentation to a physician (AWMF, 2015; Hornbrook et al., 1985; Schneeweiss et al., 2010b).

We followed methodological considerations on data-based episode construction (Hornbrook et al., 1985; Kessler et al., 1980; Wingert et al., 1995).

### 3.3.6 Defining outcomes

*Longterm-DTPQ-persistence* gives the number of patients *with* 16+1 consecutive quarters of DTPQ-continuation as opposed to patients with 16 or less quarters.

*Longterm-DTPQ-nonrecurrence* gives the number of patients *without* DTPQ (Figure 4d1-16) in quarters five to 16 for a subgroup of patients with at most four consecutive quarters of DTPQ in the beginning of observation.

*Time-to-first-DTPQ-discontinuation* gives the number of consecutive DTPQ, beginning with the first new-onset DTPQ, within 16 quarters.

*Total-time-spent with-DTPQ* gives the possible intermittent number of DTPQ within first 16 quarters.

### 3.3.7 Baseline patient characteristics

We classified each patient's baseline level of *severe* (F32.2/F33.2), *moderate* (F32.1/F33.1), *mild* (F32.0/F33.0) or *other* (F32.8/F33.8/F32.9/F33.9) depression and recurrence (F33.x) by the most severe outpatient/inpatient diagnosis in the first new-onset DTPQ and three subsequent quarters (Table 4e). We chose four quarters to obtain a sustainable assessment of maximum severity (Kleine-Budde et al., 2013).

We hierarchically assigned five categories of *baseline treatment*: "hospital" treatment, "psychotherapy/specialist-interview and antidepressants", "psychotherapy/specialist-interview", "antidepressants", and "other" services (Table 4e). For this, we assigned each patient's *most intense* category of depression treatment (Section 3.3.4, Figure 4d) in the first new-onset DTPQ and one subsequent quarter (Boenisch et al., 2011; Heggstad et al., 2011). We used two quarters as solely the first DTPQ might not adequately reflect subsequent transfers to specialised care (Gerste & Roick, 2014).

### 3.3.8 Statistical analysis

We used Wilcoxon-ranksum-tests to assess mean differences in *time-to first-DTPQ-discontinuation* and *total-time-spent-with-DTPQ*. We assumed a full three months of observation time per quarter to compare results reported per month.

We used logistic regression to identify variables associated with *longterm-DTPQ-persistence* or *longterm-DTPQ-nonrecurrence*. We built a model using depression disease characteristics and sociodemographic variables as available in German claims data. Previous multivariate models based on German claims data explored associations with depression outcomes (Bramsfeld et al., 2010; Kleine-Budde et al., 2013; Wagner et al., 2016). We selected a comprehensive list of explanatory variables from these models and other models using survey data (Colman et al., 2011; Dowrick et al., 2011; Meyers et al., 2002; Viinamaki et al., 2006). To explore associations, we used the same set of explanatory variables for both outcomes.

We controlled for the calendrical first new-onset-DTPQ as this variable is subject to seasonality and represents a "sampling weight" reflecting selection bias induced by the cross sectional year 2007 depression case definition (Höfler et al., 2007) (Section 3.3.3):

The case definition criterion "two outpatient diagnoses within two different quarters" reduced the number of patients eligible per calendrical quarter in 2007 (Table 4e). This "skewness" reflects two factors associated with outcomes: *First*, patients selected in 2007quarter4 could *only* meet the criteria "one inpatient diagnosis" or "two outpatient diagnoses by two physicians within one quarter". They had *more intense treatment* than many patients selected in 2007quarter1 where just one physician diagnosis - validated later on - sufficed. *Second*, 2007quarter1 comprises the most "quarter-combi-

nations” permitting a gap for physician diagnosis validation and thus the highest inherent probability for *early DTPQ-discontinuation* defined by a one-quarter gap.

Analysis was performed with SAS Version 9.2. Results were considered statistically significant for p-values <0.05.

Table 4: Baseline patient characteristics

	(a) STUDY POPULATION (N=28,348)		(b) SUBGROUP (N=23,229)	
<b>(c) ENROLMENT DATA<sup>a</sup></b>				
Mean age (Standard Deviation)	48.9	(15.1)	49.8	(15.1)
	<b>n</b>	<b>(%)</b>	<b>n</b>	<b>(%)</b>
Sex female	22,930	(80.9)	19,274	(83.0)
Insurance status				
Employed	n.a.	n.a.	12,732	(54.8)
Unemployed	n.a.	n.a.	2,032	(8.7)
Retired	n.a.	n.a.	6,078	(26.2)
Insured as a dependent	n.a.	n.a.	2,387	(10.3)
Residency in East German States	3,561	(12.6)	3,065	(13.2)
<b>(d) SPATIAL DATA<sup>b</sup></b>				
Urban area	19,658	(69.3)	16,225	(69.8)
Rural area	8,509	(30.0)	7,004	(30.2)
Number of psychotherapists per municipality				
0-9 <sup>c</sup>	4,744	(16.7)	4,016	(17.3)
10-23	13,734	(48.4)	11,166	(48.1)
≥ 24 <sup>d</sup>	9,689	(34.2)	8,047	(34.6)
Without German municipality key	181	(0.6)	n.a.	n.a.
<b>(e) DIAGNOSIS AND UTILISATION DATA</b>				
Depression diagnosis <sup>e</sup>				
Unspecified/atypical	13,847	(48.8)	11,358	(48.9)
Mild	2,101	(7.4)	1,729	(7.4)
Moderate	7,934	(28.0)	6,490	(27.9)
Severe	4,466	(15.8)	3,652	(15.7)
Diagnosis of recurrent depression <sup>f</sup>	6,381	(22.5)	5,223	(22.5)
Baseline depression treatment category <sup>g</sup>				
Hospital	1,170	(4.1)	924	(4.0)
Psychotherapy/specialist-interview and antidepressants	5,599	(19.8)	4,637	(20.0)
Psychotherapy/specialist-interview Antidepressants	4,347	(15.3)	3,595	(15.5)
Other	6,948	(24.5)	5,613	(24.2)
Other	10,284	(36.3)	8,460	(36.4)
Calendrical quarter of first new-onset depression treatment <sup>h</sup>				
2007quarter1	14,184	(50.0)	11,544	(49.7)
2007quarter2	7,412	(26.1)	6,087	(26.2)
2007quarter3	5,627	(19.8)	4,672	(20.1)
2007quarter4	1,125	(4.0)	926	(4.0)

<sup>a</sup> Generally longest continuous insurance status in 2007 (if ≥1 period of unemployment in 2007 then "unemployed");

<sup>b</sup> Year 2008 spatial data, linked by municipality key of longest continuous insurance status in 2007. Year 2007 data not available. No indication of relevant change 2007 to 2008. Urban includes "urban" and "semi-urban".

<sup>c</sup> First quartile and <sup>d</sup> fourth quartile among 414 German municipalities in 2008;

<sup>e</sup> Highest level within quarter1-4; <sup>f</sup> ≥1 diagnosis of recurrence F33.xICD-10 within quarter 1-4;

<sup>g</sup> Most intense treatment category within quarter 1-2;

<sup>h</sup> Case definition criterion "two outpatient diagnoses within two *different* quarters" (section 2.3) reduced the number of eligible patients per quarter: 2007quarter1 covered nine, 2007quarter2 covered four, 2007quarter3 covered one, 2007quarter4 covered zero possible combinations of quarters - e.g. 2007quarter1 + 2007quarter3 - to fulfil ≥2 different quarters with outpatient diagnosis. n.a.: Not applicable due to data inavailability or exclusion.

### 3.4 Results

#### 3.4.1 Study population

We identified 28,348 newly diagnosed patients. 80.9% were female (Table 4c). Mean age at baseline was 48.9 years (SD 15.1, range 8-98, Table 4c). 16.6% of patients were  $\geq 65$  years (Table 5 calculation). 48.8% of patients were diagnosed solely with “unspecified/atypical” depression (F32.8/F33.8/F32.9/F33.9). Recurrent depression was diagnosed in 22.5% of patients (Table 4e).

The *subgroup* for multivariate analysis had more females (83.0% vs. 80.9%) and a higher mean age (49.8 vs. 48.9). There was no relevant difference in depression disease-related characteristics (Table 4a/b), *longterm-DTPQ-persistence*, and *longterm-DTPQ-nonrecurrence* (Table 5c/d, Table 6).

**Table 5: Univariate analysis of longterm depression treatment (study population)**

Group	(a) Time-to-first-DTPQ- discontinuation within 16 quarters (quarters)			(b) Total-time-spent- with-DTPQ within 16 quarters (quarters)				(c) Longterm- DTPQ-persistence for 16+1 quarters (proportion of patients)		(d) Longterm- DTPQ-nonrecurrence for $\geq 12$ quarters (proportion of patients)		
	N	Mean (SD)	P25 P50 P75	Mean (SD)	P25 P50 P75	%	n	%	N	n	%	
Total	28.348	5,44 (5,34)	2 3 8	8,68 (5,24)	3 8 14	54,3	3.780	13,7	17.970	6.131	34,1	
Male	5.418	5,17 (5,13)	2 3 7 ] <sub>n.s.</sub>	8,26 (5,23)	3 7 14 ] <sub>b</sub>	51,6	649	12,0 ] <sub>n.s.</sub>	3.566	1.380	38,7 ] <sub>e</sub>	
Female	22.930	5,50 (5,39)	2 3 8 ]	8,78 (5,24)	3 8 14 ]	54,9	3.221	14,0 ]	14.404	4.751	33,0 ]	
Age < 65	23.647	5,21 (5,13)	2 3 7 ] <sub>b</sub>	8,45 (5,17)	3 8 14 ] <sub>b</sub>	52,8	2.845	12,0 ] <sub>e</sub>	-	-	-	
Age $\geq 65$	4.701	6,55 (6,21)	2 3 14 ]	9,82 (5,48)	4 11 15 ]	61,4	1.025	21,8 ]	-	-	-	
Baseline depression treatment category												
Hospital	1.170	7,04 (5,85)	2 4 14 ]	9,91 (5,33)	5 11 15 ]	61,9	255	21,8 ]	587	188	32,0 ]	
PT/SI and AD	5.599	6,68 (5,63)	2 4 12 ]	9,62 (5,22)	5 10 15 ]	60,1	1.057	18,9 ]	2.907	974	33,5 ]	
PT/SI	4.347	5,40 (4,75)	2 3 7 ] <sub>c</sub>	7,53 (4,95)	3 6 12 ] <sub>d</sub>	47,1	366	8,4 ] <sub>f</sub>	2.579	1.234	47,8 ] <sub>f</sub>	
AD	6.948	5,18 (5,58)	1 2 7 ]	9,56 (5,19)	4 10 15 ]	59,8	1.051	15,1 ]	4.660	1.100	23,6 ]	
Other	10.284	4,77 (5,04)	1 2 6 ]	7,92 (5,19)	3 7 13 ]	49,5	1.141	11,10 ]	7.237	2.635	36,4 ]	

PT/SI: Psychotherapy or specialist interview; AD: Antidepressant prescriptions; P25/P50/P75: Percentiles of distribution; P50: Median; - Not available due to timely limited data access;

<sup>n.s.</sup> Difference not significant, <sup>b</sup> Difference significant, Wilcoxon test,  $p < 0.05$ ;

<sup>c</sup> Pairwise differences significant ( $p < 0.05/10$ ), except: "Hospital" vs. "PT/SI and AD" ( $p = 0.179$ ), Wilcoxon test and Bonferroni correction for global hypothesis on "depression treatment category";

<sup>d</sup> Pairwise differences significant ( $p < 0.05/10$ ), except: "Hospital" vs. "PT/SI and AD" ( $p = 0.083$ ), "Hospital" vs. "AD" ( $p = 0.007$ ), "PT/SI and AD" vs. "AD" ( $p = 0.109$ ), Wilcoxon test, Bonferroni corr.;

<sup>e</sup> Group difference significant for  $p < 0.05$ ,  $\chi^2$  df1;

<sup>f</sup> Category differences significant for  $p < 0.001$ ,  $\chi^2$  df4.

#### 3.4.2 Longterm DTPQ-persistence and associated variables

Of identified patients, 13.7% had longterm-DTPQ-persistence for 16+1 quarters (Study population, Table 5c). Our multivariate model showed (Subgroup, Table 6a,  $p < 0.001$  where not stated otherwise):

The likelihood of longterm-DTPQ-persistence *increased* per year of age (+3.3%), and for

- patients with a baseline period of unemployment (+20.8%,  $p = 0.012$ , reference group “employed”),
- retirees (+31.1%, reference group “employed”),
- patients insured as a dependent (+32.3%, reference group “employed”),
- residents in East Germany (+17.6%,  $p = 0.009$ ),

- a rural area (+10.3%,  $p=0.060$ ),
- patients with baseline treatment category “hospital” (+79.7%, reference group “other” services),
- patients with baseline treatment category “psychotherapy/specialist-interview and antidepressants” (+81.4%, reference group “other” services).

The likelihood of longterm-DTPQ-persistence *decreased* for

- areas with a low number of psychotherapists (-15.6%,  $p=0.009$ ),
- patients diagnosed with *mild* depression (-29.2%, reference group *unspecified/atypical* depression).

### 3.4.3 Longterm-DTPQ-nonrecurrence and associated variables

34.1% of patients had *longterm-DTPQ-nonrecurrence*, among 17,970 patients with up to four consecutive DTPQ at the beginning of observation (Study population, Table 5d). Our multivariate model showed (Subgroup, Table 6b,  $p<0.001$  where not stated otherwise):

The likelihood of longterm-DTPQ-nonrecurrence *increased* for

- retirees (+17.5%,  $p=0.004$ , reference group “employed”),
- patients diagnosed with *mild* depression (+14.8%,  $p=0.046$ , reference group *unspecified/atypical* depression),
- patients with baseline “psychotherapy/specialist-interview” (+39.8%, reference group “other” services).

The likelihood of longterm-DTPQ-nonrecurrence *decreased* per year of age (-1.2%), and for

- females (-16.4%),
- patients insured as a dependent (-12.1%,  $p=0.028$ , reference group “employed”),
- patients with baseline treatment category “antidepressants” (-45.9%, reference group “other” services).

### 3.4.4 Time-to-first-DTPQ-discontinuation

Median (mean) *time-to-first-DTPQ-discontinuation* was 3 quarters/ ~9 months (5.4 quarters/ ~16.3 months) within 16 quarters of follow-up (Table 5a). Following a bimodal distribution (see supporting information Figure 6), 63% of patients ( $n=17,970$ , Table 5d, Figure 5) discontinued within year one, and 13.7% never discontinued within 16+1 quarters (Table 5c). On average, patients aged  $\geq 65$  took about one quarter longer to DTPQ-discontinuation. We found no significant gender difference.



## 3.4.5 Total-time-spent-with-DTPQ

Within 16 quarters, patients spent, on average, 54.3%/8.7quarters/~26.0months with defined depression-treatment (Table 5b, Figure 4d1-d16, Section 3.3.5). Patients aged  $\geq 65$  spent *more* total-time-with-DTPQ (61.4%). Males spent *less* total-time-with-DTPQ (51.6%).

Table 6: Logistic regression models for longterm-DTPQ-persistence/nonrecurrence (subgroup)

Explanatory variables	(a) Outcome variable longterm-DTPQ-persistence (N=23,229)			(b) Outcome variable longterm-DTPQ-nonrecurrence (N=14,656 with first DTPQ- discontinuation in q2-q5)		
	0: $\leq 16$ DTPQ (n=19,988, 86.0%) 1: 16+1 DTPQ (n=3,241, 14.0%)			0: $\geq 1$ DTPQ in q5-q16 (n=9,684, 66.1%) 1: 0 DTPQ in q5-q16 (n=4,972, 33.9%)		
	Odds ratio	95% CI	Wald p	Odds ratio	95% CI	Wald p
Age (years)	1.033	(1.029 - 1.037)	<0.001	0.988	(0.985 - 0.991)	<0.001
Sex female	1.080	(0.971 - 1.201)	0.157	0.836	(0.763 - 0.915)	<0.001
Insurance status						
Employed (ref.)						
Unemployed	1.208	(1.043 - 1.400)	0.012	0.992	(0.875 - 1.124)	0.894
Retired	1.311	(1.172 - 1.467)	<0.001	1.175	(1.052 - 1.311)	0.004
Insured as a dependent	1.323	(1.158 - 1.513)	<0.001	0.879	(0.783 - 0.986)	0.028
Residency in						
West German states (ref.)						
East German states	1.176	(1.041 - 1.327)	0.009	0.967	(0.861 - 1.086)	0.569
Residency in						
Urban area (ref.)						
Rural area	1.103	(0.996 - 1.221)	0.060	0.940	(0.854 - 1.035)	0.208
Number of Psychotherapists per municipality						
0-9	0.844	(0.743 - 0.959)	0.009	1.026	(0.912 - 1.154)	0.668
10-23 (ref.)						
$\geq 24$	0.951	(0.869 - 1.041)	0.274	0.951	(0.876 - 1.032)	0.225
Depression diagnosis <sup>a</sup>						
Unspecified/atypical (ref.)						
Mild	0.708	(0.591 - 0.848)	<0.001	1.148	(1.003 - 1.315)	0.046
Moderate	0.994	(0.896 - 1.103)	0.916	0.957	(0.873 - 1.050)	0.351
Severe	1.313	(1.169 - 1.475)	<0.001	0.848	(0.751 - 0.958)	0.008
Recurrent depression <sup>b</sup>	1.701	(1.557 - 1.860)	<0.001	0.717	(0.650 - 0.791)	<0.001
Baseline depression treatment category <sup>c</sup>						
Hospital	1.797	(1.456 - 2.218)	<0.001	0.940	(0.739 - 1.195)	0.612
PT/SI and AD	1.814	(1.609 - 2.046)	<0.001	1.050	(0.925 - 1.191)	0.452
PT/SI	1.011	(0.884 - 1.157)	0.869	1.398	(1.253 - 1.560)	<0.001
AD	1.071	(0.971 - 1.182)	0.171	0.541	(0.493 - 0.593)	<0.001
Other (ref.)						
Quarter of first new-onset depression treatment						
2007 quarter 1 (ref.)						
2007 quarter 2	0.721	(0.654 - 0.795)	<0.001	1.261	(1.160 - 1.371)	<0.001
2007 quarter 3	0.841	(0.758 - 0.933)	0.001	1.628	(1.484 - 1.785)	<0.001
2007 quarter 4	0.850	(0.691 - 1.047)	0.126	1.881	(1.567 - 2.257)	<0.001

Ref.: reference group; DTPQ: Depression treatment person quarter; q: Quarter;  
PT/SI: Psychotherapy or specialist interview;  
AD: Antidepressant prescriptions; Model (a): N= 23,229, Mc-Fadden R<sup>2</sup> = 0.101, Hosmer-Lemeshow test:  $\chi^2 = 22.090$  (8 df), p=0.005; Model (b): N=14,656, Mc-Fadden R<sup>2</sup> = 0.065, Hosmer-Lemeshow test:  $\chi^2 = 7.998$  (8df), p=0.434;  
<sup>a</sup> Highest level within quarter1-4; <sup>b</sup>  $\geq 1$  diagnosis of recurrence F33.xICD-10 within quarter 1-4;  
<sup>c</sup> Most intense treatment category in quarter 1-2.

### 3.5 Discussion

We retrospectively traced four years of utilisation data. 14% (34%) of identified patients had long-term-DTPQ-persistence (longterm-DTPQ-nonrecurrence). This was comparable to depression symptom measures reported by prospective surveys.

To check plausibility of longterm-DTPQ-persistence, we selected four studies (Holma et al., 2008; Keller et al., 1992; Riihimäki et al., 2014; Solomon et al., 1997), best possibly matching follow-up-time, using *close* follow-up measurement *at least* after month 6/18/60, and Longitudinal-Internal-Follow-up-Evaluation-Methodology (Keller et al., 1987) for unipolar depression ( $n > 100$ ) *treated* at baseline (Dintisios & Wagner, 2017) (Figure 5). For longterm-DTPQ-(non)recurrence we selected three studies (Holma et al., 2008; Kanai et al., 2003; Kennedy & Paykel, 2004) that closely fitted these criteria.

#### 3.5.1 Treatment measures versus symptom measures

Surveys differently measured “discontinuation of depression symptoms”. The Finnish surveys (Holma et al., 2008; Riihimäki et al., 2014) defined “absence of any depression symptoms” (full-remission-definition). The USA surveys (Keller et al., 1992; Solomon et al., 1997) defined “absence of major depression tolerating residual symptoms” (tolerant-recovery-definition). It takes *longer* to reach full-remission-definition than tolerant-recovery-definition. This difference matters in comparisons.

14% of patients had *longterm-DTPQ-persistence*. Surveys reported Kaplan-Meier-estimators of 27% (Riihimäki et al., 2014), 13% (Holma et al., 2008), 13% (Keller et al., 1992), and 9% (Solomon et al., 1997) of patients without symptoms discontinuation *within four years* (Figure 5). The 27% reported by Riihimäki et al. (2014) may result from their sample containing many longterm-ill or recurrent patients. Remaining proportions compared well. They seemingly demonstrate longterm convergence of chronic patients (Steinert et al., 2014a). This rate seems low as depressive illnesses are longterm disorders.

We measured three quarters (~9 months) median *time-to-first-DTPQ-discontinuation* within four years. This compared to Kaplan-Meier-estimation of median 20 (Riihimäki et al., 2014), 11 (Holma et al., 2008), 6 (Keller et al., 1992), and ~5 months (second episode) (Solomon et al., 1997) until defined symptoms discontinuation within five years (10 years (Solomon et al., 1997)).

Consistent with differing definitions of discontinuation, *time-to-first-discontinuation* and *longterm-persistence* were highest for the Finnish studies (full-remission-definition) followed by our study (DTPQ), and lowest for the USA studies (tolerant-recovery-definition).

We found 34.1% of patients with *longterm-DTPQ-nonrecurrence* within three years. Surveys estimated *higher* proportions of patients with symptoms-nonrecurrence (taken from Kaplan-Meier curves):

- 40%, Finland, nonrecurrence of “major-depressive-episode”, four years (Holma et al., 2008)
- 41%, England, nonrecurrence of “major-depressive-episode”, three years (Kennedy & Paykel, 2004)
- 42%, Japan, nonrecurrence of “subthreshold depression”, four years, n=82, 20 lost to follow-up (Kanai et al., 2003)

A DTPQ (Figure 4d1-16) assumingly recurs more frequently than a full “major-depressive-episode”. A differing outcome definition might explain differing results. Kanai et al. (2003) measured “sub-threshold depression”. Their results should compare better, but did not. Many censored observations might explain *higher* Kaplan-Meier-Estimators when compared to a retrospective closed cohort.

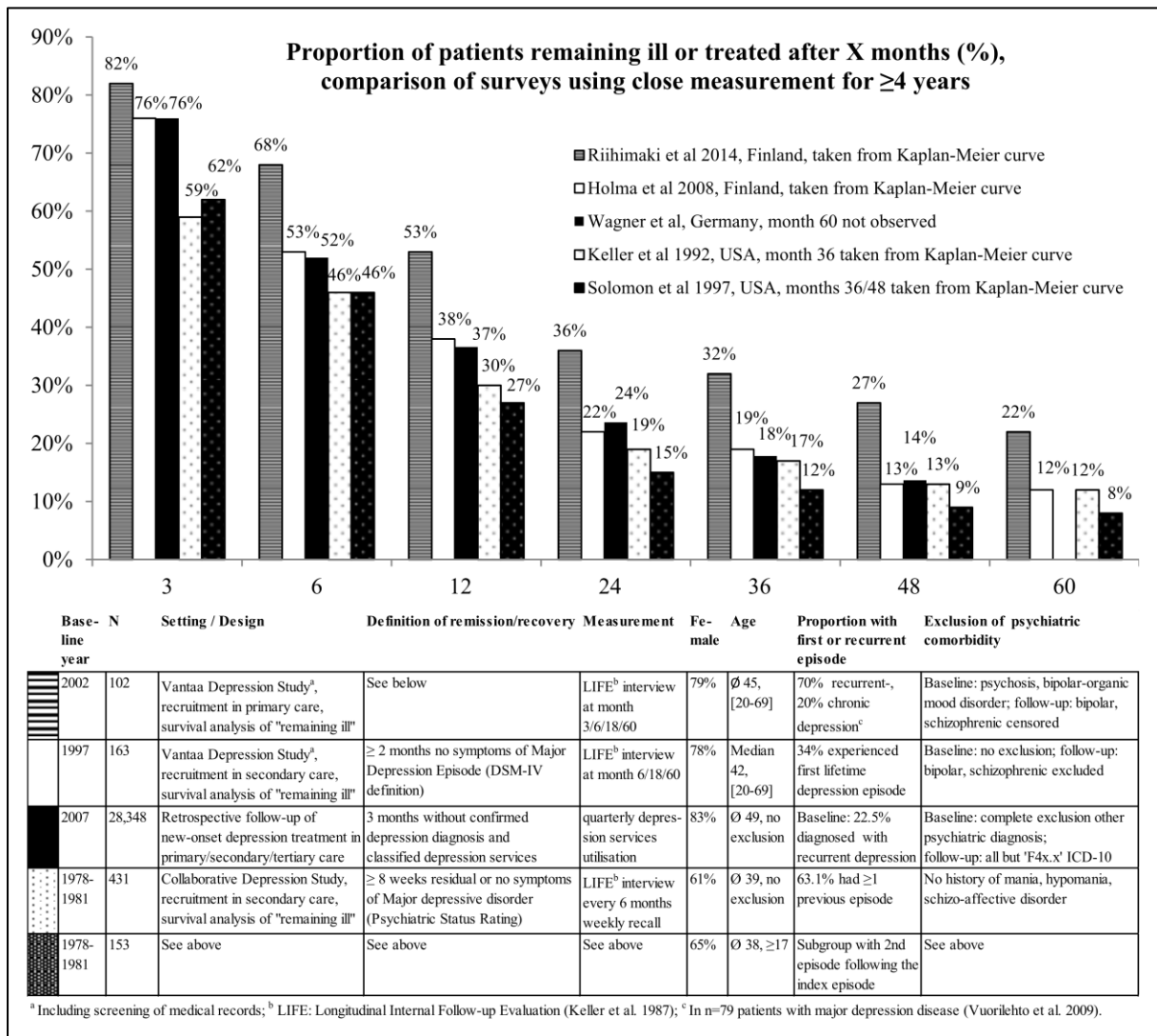
Patient’s *total-time-spent-with-DTPQ* covered 54% of total observation time within four years. Similarly, patients spent “31%” and “20%” (Holma et al., 2008), or “24%” and “34%” (Riihimäki et al., 2014) of their total observed person-time in “partial remission” and “major-depressive-episode” within five years.

Inversely, patients had 46% *total time-spent-WITHOUT-DTPQ*. This compared to 49% (Holma et al., 2008) and 42% (Riihimäki et al., 2014) of time-spent-in-full-remission. DTPQ-classification seemingly covers *any* person-time with “partial remission” and “major-depressive-episode”, but nothing beyond “full remission”.

Differences in outcomes are mainly explained by differing definitions for measuring depression symptoms. For raw plausibility comparison, we assume negligibility of regional differences (Wittchen et al., 2011) and subordination of sampling/design differences. Our sample underrepresented low-threshold outpatient care (Section 3.5.4.4). This might facilitate comparability of respectively selective samples (Figure 5).

We largely excluded diagnosed *existing* and *upcoming* psychiatric comorbidity (Figure 3d/f). Surveys mostly excluded *some* relevant *existing* psychiatric comorbidity (Figure 5). Certain comorbidities possibly heterogeneously correlate with depression treatment or symptoms (Gijzen et al., 2001; Wagner et al., 2016). We found good outcome comparability, despite comorbidity sampling differences. Heterogeneous effects of psychiatric comorbidity possibly might “somehow even out”.

Figure 5: Comparison of survey results



### 3.5.2 Depression severity, sociodemographics and longterm outcomes

Diagnosed *unspecified/atypical* depression showed a *higher* likelihood for longterm-DTPQ-persistence/recurrence than *mild* depression (Table 6a/b). Mostly general practitioners code unspecified/atypical depression (Wagner et al., 2016) for uncertain cases requiring watch-and-wait (Boenisch et al., 2011). Uncertain cases persist/recur more often than specified mild ones. This seems plausible.

Women did not differ from men in the duration/chronification of *ongoing* treatment. Consistent with cited studies, female gender was *not* significantly associated with longterm-DTPQ-persistence (Beekman et al., 2001; Kessler et al., 1993) or time-to-first-DTPQ-discontinuation (Simpson et al., 1997).

However, women had more *future* periods of treatment. Female gender was associated with *increased* longterm-DTPQ-recurrence. Likewise, Ernst & Angst (1992) reported *more* recurrence of symptoms *below* major-depressive-episode, but *not* for *specific* DSM-III-R-criteria. Mueller et al. (1999) reported

*more* women with recurring “psychiatric-status-rating level 1-6” but *not* with full major-depressive-episode. *More* recurrence of symptoms *below* major-depressive-episode confirmed *more* recurrence of assumingly “low-threshold” treatment.

Accordingly, women had *more* total-time-spent-with-DTPQ. Studies confirm this (Bracke, 2000; Winokur et al., 1993). *More future* “low-threshold” treatment might not specifically relate to depression disease. Women in Germany generally have more drug prescriptions (Stock et al., 2008) and physician visits (Gerste & Günster, 2014).

Older age consistently showed a strong “*deteriorating*” association for all outcomes (van Weel-Baumgarten et al., 2000b). Regionally low psychotherapist-density was significantly associated with *decreased* longterm-DTPQ-persistence. Supply shortage could possibly influence shorter treatment. However, low psychotherapist-density could equally indicate a “healthy” area (Jacobi et al., 2016).

### 3.5.3 Baseline treatment and longterm outcomes

Baseline treatment in “hospital” had a significant association with *considerably increased* longterm-DTPQ-persistence of *ongoing* treatment. Keller et al. (1984) confirmed this. “Hospital” was not significantly associated with *future* longterm-DTPQ-nonrecurrence. We found no comparable longitudinal evidence for verification.

Intense “psychotherapy/specialist-interview and antidepressants” treatment had a significant association with *considerably increased* chronification of *ongoing* treatment but not with recurrence of *future* treatment. The German guideline recommends combination therapy for acute severe episodes (AWMF, 2015). Zobel et al. (2011) found *more* patients on *controlled* combination therapy with *sustained remission* in a five-year randomised controlled trial (RCT) of inpatients. We found *no* such association in a population sample for *non-controlled* combination treatment.

Baseline treatment reflects administered combination therapy by one physician but also patients who possibly successively visit more than one physician and possibly successively receive psychotherapist/specialist-interview and antidepressants. Rucci et al. (2011) reported *more* relapses *within six months* in patients requiring [subsequent] combination treatment to achieve remission. Some successive treatment “*augmentation*” might indicate problematic cases. These possibly require longer ongoing (specialist) treatment.

Baseline “psychotherapy/specialist-interview” was significantly associated with *increased* longterm-DTPQ-nonrecurrence. “Antidepressants” was significantly associated with *decreased* longterm-DTPQ-nonrecurrence. Neither was significantly associated with longterm-DTPQ-persistence of *ongoing* treatment.

Subgroup-proportions of *longterm-DTPQ-nonrecurrence* within three years compared to longterm meta-analyses: Among 4,660 patients with “antidepressants”, 23.6% had *longterm-DTPQ-nonrecurrence* (Table 5d). Among 119 patients with antidepressants, 40% had *no* recurrence within 1-2 years (Gloaguen et al., 1998). Among 2,579 patients with “psychotherapy/specialist-interview”, 47.8% had *longterm-DTPQ-nonrecurrence* (Table 5d). Among 1,880 patients receiving cognitive psychotherapy, 46% had *no* recurrence within two years (12/28 studies used major-depressive-episode-criteria) (Vittengl et al., 2007). Numbers compared despite “low-threshold” inclusion of medical specialist interviews (Section 3.3.4).

RCT-results on longterm-effects of antidepressants on recurrence were not contradictory (Hughes & Cohen, 2009). A naturalistic, unadjusted longterm-study confirmed our results: “Patients with a recurrent type of illness were *more often* treated with antidepressants [...] during their first episode than patients with only one episode of depression” (van Weel-Baumgarten et al., 2000a) p.61.

Baseline “antidepressants” treatment was *not* significantly associated with *longterm-DTPQ-persistence*. Contradictory, Gilchrist & Gunn (2007) identified antidepressant use as a *risk factor* for persistence in 17 observational studies. However, 10/6/1 studies followed up below/exactly/beyond 12 months and frequently undercut a reasonable minimum cut-off-definition for “persistence” (Section 3.5.1, Table 5a, see supporting information Figure 6).

RCT-results on longterm effects of psychotherapy on recurrence were confirmatory (Steinert et al., 2014b). However, we did not strictly measure “psychotherapy”, but included interviews  $\geq 10$  minutes by neurologist/psychiatrist/medical-specialists. Patients with new-onset diagnosed depression receiving “psychotherapy/specialist-interview” early on had a significantly *increased* likelihood of longterm-DTPQ-nonrecurrence.

We found seemingly good comparability to RCT-results. However, we analysed “effectiveness” of crudely categorised ordinary clinical practice (hierarchy) without randomisation and only partial adjustment for confounding factors (Section 3.5.4.3). In real world care, length of antidepressants use (Ufer et al., 2007) and dosage (Riedel-Heller et al., 2001; van Weel-Baumgarten et al., 2000a) might sometimes undercut guideline recommendations. We assume possible short-time/low-dosage antidepressants use *moderate* the reported effect of “antidepressants treatment” (Melfi et al., 1998).

Psychotherapy/medical specialist interventions are fully covered by SHI but not prescribed as easily as antidepressants. Patients need to enforce it and choose a therapist (IQWiG, 2016). Characteristics(preferences) of patients(providers) selecting(assigning) psychotherapy early on appear to moderate longterm-DTPQ-nonrecurrence (Ioannidis, 2016; Schomerus et al., 2013).

Intense baseline treatment in “hospital” or with “psychotherapist/specialist-interview and antidepressants” possibly covers more “problematic cases” with e.g. difficult diagnostic clarification, therapy

resistance, or acute endangerment of self/others (AWMF, 2015). Confounding by “problematic cases” needs to be considered when interpreting baseline treatment (Table 5, Table 6).

### 3.5.4 Strengths, limitations and generalisability

We consider as main strengths of our study:

- longterm, external, gapless measurement
- a population-based sample including elderly patients
- a sample size allowing for statistical inference especially on baseline treatment
- restriction of data misclassification using data classification across providers and extensive exclusion of diagnosed psychiatric comorbidity (Schneeweiss et al., 2007)

#### 3.5.4.1 Missing data

Psychiatric-outpatient-clinic data was not available. Psychiatric-outpatient-clinics care for a fraction of severely ill and mentally multimorbid patients (Spengler, 2003), which we mostly excluded. Assuming negligible outcome underestimation occurred only when no same-quarter physician/hospital visit existed.

#### 3.5.4.2 Misclassification

Cross-provider-combinations mostly prohibited false-positive DTPQ (Figure 4d). The least specific and most frequent DTPQ-class was “other depression-related services PQ” (Figure 4d16). From this, we excluded single-physician-diagnoses *without* service codes (Figure 4d18). Still, false-positive DTPQ is detected *when* a confirmed depression diagnosis is wrongly retained/denoted *and* all selected service codes relate to coexisting physical illness. Comparably low outcomes for “other services” (Table 5) suggest that possible overestimation might be tolerable. The same holds for depression treatment with “other services” *and* “antidepressants” (Figure 4d15, Table 5), which might partly reflect maintenance/prophylaxis treatment.

Among antidepressant users, 8.7% (n=601) had their first prescription *before* their first diagnosis (Section 3.3.5). DTPQ-measurement began *before* diagnosed observations. Detection “inequality” caused *relative* overestimation of *time-to-first-DTPQ-discontinuation*. *Longterm-DTPQ-persistence* or *longterm-DTPQ-nonrecurrence* was assumingly not relevantly affected. Despite a subsequent diagnosis (Section 3.3.4), few of these patients still possibly used antidepressants for another indication (Melfi & Croghan, 1999). Their DTPQ-onset was misclassified too early. They were possibly misclassified for “antidepressants”. We assume this bias to be negligible among n=6.948 classified antidepressant users.

### 3.5.4.3 Residual confounding

Multivariate analysis lacked controls for “education” (Wittchen & Uhlmann, 2010), “physical illness” (Beekman et al., 2001), “social support” (Leskela et al., 2004), “low mastery” (Wittchen & Uhlmann, 2010), and “problematic cases” (AWMF, 2015). Physicians seemingly frequently diagnose “F32.x” whereas patient history suggests “F33.x” (Wiegand et al., 2016). Thus, we incompletely approximated relevant “previous episodes (F33.x)” (Steinert et al., 2014a). Missing or incomplete variables suggest overt bias in our estimation of explanatory variables.

### 3.5.4.4 Generalisability

Sample selectivity and design suggest overestimation of *longterm-DTPQ-persistence*, *longterm-DTPQ-recurrence*, *time-to-first-DTPQ-discontinuation*, and *total-time-spent-with-DTPQ*.

The case definition-criterion “two outpatient diagnoses within two different quarters in 2007” (Section 3.3.3, Figure 3b) excluded “low-threshold” patients with one-off diagnoses, inherently prolonged initial outcome measurement, and underrepresented primary care patients (Section 3.3.8).

We excluded 14% of patients dying, switching sickness fund, going abroad (Figure 3e). Excluding suicides or presumably more healthy/active patients generates persistence/recurrence overestimation.

Results comparison might suggest “overall comorbidity neutrality” (Section 3.5.1). However, we do not know whether our results hold for a majority of patients with existing/upcoming psychiatric comorbidity.

### 3.5.5 Conclusion

14% of patients never discontinued a defined minimum depression treatment for 16+1 quarters. 34% never resumed depression treatment within three years. Depression treatment covered ~54% of person-time within four years. Patients took three quarters or ~9months median time-to-first-discontinuation. This compared to landmark survey outcomes for “total symptoms absence” or “presence of at least residual symptoms”; despite sampling differences.

The German Social Code Book IX for rehabilitation services defines *disability* as “six and more months of deviating health status. Many patients might be eligible for rehabilitation services but possibly not use/receive them (SVR, 2001). 6-8 weeks of follow-up in most antidepressant-RCTs might not suffice for sustainable outcomes measurement for acute/maintenance/prophylaxis therapy.

Multivariate analysis generated hypotheses about causation: Women had more “episodic depression treatment” (*longterm-DTPQ-recurrence*, *total-time-spent-with-DTPQ*) than men, possibly influenced by *generally* more frequent utilisation. Women differed not in “chronic depression treatment” (*time-to-first-DTPQ-discontinuation*, *longterm-DTPQ-persistence*). Being retired was equally associated with



*increased persistence and nonrecurrence. We suggest research/interventions for retirement transition and more detailed research on frequent early retirement.*

Starting treatment *intensely* in “hospital” or with “psychotherapy/specialist-interview and antidepressants” meant 1.8-fold likelihood of *longterm-DTPQ-persistence* but did not relevantly influence *future longterm-DTPQ-nonrecurrence*. We suggest secondary prevention interventions for incident intense users.

New-onset treatment with “antidepressants” (“psychotherapy/specialist-interview”) meant 0.54-fold (1.40-fold) likelihood of *longterm-NON-recurrence* of depression treatment. Possible short-time/low-dosage antidepressants use and patient self-selectivity for psychotherapy/specialist-interview might moderate this partly adjusted longterm finding in real world care.

We suggest further testing of longitudinal cross-provider-data-linkage to measure “treatment-free-time”, especially stratified by comorbidity, to quantify this study’s possible selectivity, and possible misclassification by comorbidity.

### **3.6 Acknowledgements**

We thank the BARMER GEK, the Institute for Quality and Efficiency in Health Care and Andreas Gerber-Grote for data/resources provision and advice.

Figure 6: Quarterly distribution of time to first discontinuation (supporting information)

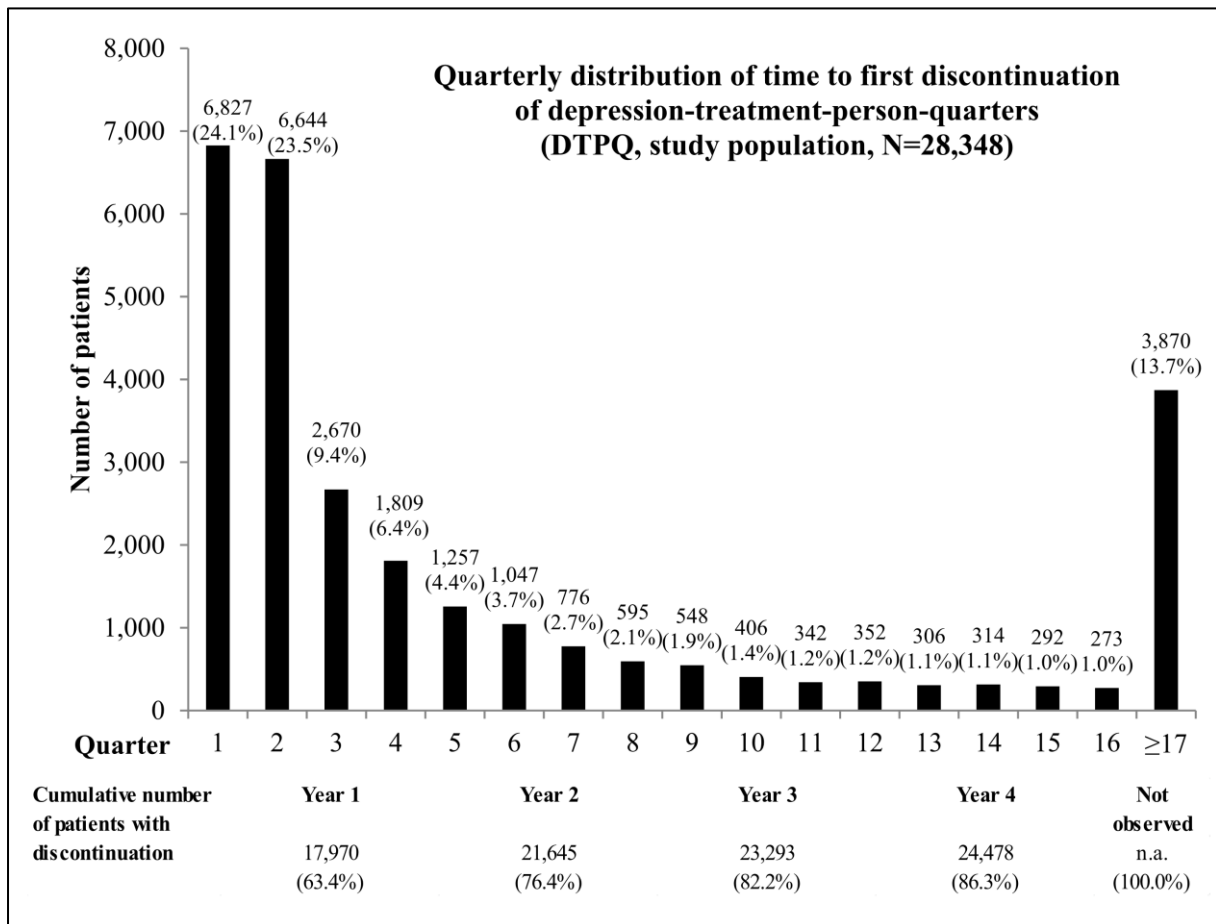


Table 7: Outpatient physician service codes (supporting information)

<b>Outpatient physician service codes used to validate outpatient depression treatment in quarterly treatment files holding a confirmed diagnosis of depression</b>	
<b>Psychotherapy services or specialist interview</b>	
Code <sup>a</sup>	Identifier <sup>b</sup>
16220	Neurological interview, treatment, consultation, discussion, clarification (single treatment, at least 10 minutes)
21220	Psychiatric interview, treatment, consultation, discussion, clarification (single treatment, at least 10 minutes)
22220	Psychotherapeutic interview (single treatment by medical specialist for psychosomatics and psychotherapy)
22222	Psychotherapeutic interview (group treatment by medical specialist for psychosomatics and psychotherapy)
23220	Psychotherapeutic interview (single treatment by psychological psychotherapist)
35200	Psychotherapy based on methods of psychoanalysis (short-term therapy, single treatment)
35201	Psychotherapy based on methods of psychoanalysis (long-term therapy, single treatment)
35202	Psychotherapy based on methods of psychoanalysis (short-term therapy, group treatment)
35203	Psychotherapy based on methods of psychoanalysis (long-term therapy, group treatment)
35210	Analytical psychotherapy (single treatment)
35211	Analytical psychotherapy (group treatment)
35220	Behavioural therapy (short-term therapy, single treatment)
35221	Behavioural therapy (long-term therapy, single treatment)
35222	Behavioural therapy (short-term therapy, small group treatment)
35223	Behavioural therapy (long-term therapy, small group treatment)
35224	Behavioural therapy (short-term therapy, large group treatment)
35225	Behavioural therapy (long-term therapy, large group treatment)
<b>Other services</b>	
01100	Unforeseen demand I
01101	Unforeseen demand II
01102	Demand on Saturday
01210	Lump-sum for emergency
01216	Lump-sum for emergency consultation II
01411	Urgent home visit I
01412	Urgent home visit II
01435	Lump-sum for on-call service
01610	Attestation of maximum stress limit
01611	Prescription of medical rehabilitation
01612	Consulting doctor's report before psychotherapy
01622	Rehabilitation schedule, medical report, comment
01623	Proposal for rehabilitation services
02100	Medical infusion
02101	Medical infusion at least 60 minutes
14220	Interview, consultancy, consideration, clarification (single treatment)
14320	Electroencephalogram
16222	Extra charge for severe neuropsychological and behavioural neurological disorder
16310	Electroencephalogram
21216	Extra charge for indirect anamnesis
21217	Extra charge for supportive psychiatric treatment
21221	Psychiatric treatment (group treatment)
21310	Electroencephalogram
22221	Psychosomatic interview, treatment, consultation, discussion, clarification (single treatment, at least 10 minutes)
30300	Sensorimotor training (Single treatment)
30790	Initial diagnostics and final examination for body acupuncture treatment
30791	Execution of body acupuncture
32001	Efficient execution or initiation of chapter 32 services (Laboratory services, molecular genetics, molecular pathology)
32142	Benzodiazepines
35100	Differential diagnosis of psychosomatic symptoms (at least 15 minutes)
35110	Verbal intervention for psychosomatic symptoms
35111	Training procedures (single treatment)
35112	Training procedures (group treatment)
35120	Hypnosis
35130	Declaration of service obligation for short-term therapy
35131	Declaration of service obligation for long-term therapy
35140	Biographical anamnesis
35141	Indepth exploration
35150	Probatory session
35300	Standardized psychological tests
35302	Projective psychological methods

<sup>a</sup> according to year 2008 outpatient care reimbursement scheme for statutory health insurance, <sup>b</sup> translated by first author

## 4 Diskussion

In diesem Abschnitt erfolgt für die vier Forschungsfragen (Abschnitt 1.4) jeweils eine Zusammenfassung der Hauptergebnisse, eine kritische Einordnung angesichts vergleichbarer nationaler Studien und entsprechender Literatur, sowie eine kritische Würdigung zentraler methodischer Stärken und Schwächen der neuen Methodenelemente „Erfassung direkter Depressionskosten unter Verwendung ausgewählter ambulanter Gebührenordnungspositionen“ (Abschnitt 2.3.4 und 3.3.4), für eine „neu“ begonnene Periode der DB (Abschnitt 2.3.2), sowie „sektorenübergreifend quartalsweise Verlaufsbeobachtung von DB“ (Abschnitt 3.3.5, Figure 4). Die Diskussion mündet in Schlussfolgerungen für die Praxis der Depressionsversorgung sowie für die Versorgungsforschung zu Depression und die Nutzung von GKV-Daten.

### 4.1 Neue Erkenntnisse zu depressionsbezogenen Kosten

Die Ergebnisse aus Krankheitskostenstudien zu Depression in Deutschland sind heterogen. Ursachen sind unter anderem heterogene Analysemethoden und teils spezifische Studienpopulationen (G-BA, 2011; Luppä et al., 2007). Aufbauend auf bisherigen Arbeiten mit GKV-Daten wurde ein erweiterter Algorithmus für genauere inhaltliche und zeitliche Kostenzuordnung entwickelt und verwendet für eine repräsentativere, Behandlungssetting-übergreifend bestimmte Population. Das sollte einen weiteren Erkenntnisbeitrag zur genaueren Bestimmung der realen depressionsbezogenen Kosten leisten.

#### 4.1.1 Hauptergebnis und vergleichende Einordnung

Im Durchschnitt wurden krankheitsspezifische Kosten in Höhe von 783 € pro Patient erhoben für depressionsbezogene Leistungen der GKV bei einer neu begonnenen Periode der Depressionsbehandlung während einer Nachbeobachtung für fast ein ganzes Jahr mit der Methode „bottom up“ Kostenanalyse mittels „gross costing“. Ca. 50% dieser direkten Kosten entstanden für stationäre Aufenthalte mit Hauptentlassdiagnose Depression bei ca. 5% aller Patienten mit Depressionsdiagnose.

Die multivariate Zusammenhangsanalyse für psychiatrische Komorbidität zeigte: Bei ca. 37% aller stationären Aufenthalte mit Hauptentlassdiagnose Depression gab es grob zeitlich parallel mindestens eine Diagnose für gravierende psychiatrische Komorbidität (Table 2c, Kalkulation). Zumindest anteilig wurde ebenfalls eine grob zeitlich parallel vorliegende psychiatrische Komorbidität versorgt. Anteilig hohe Kosten stationärer Depressionsversorgung sind somit vermutlich überschätzt, wenn die übliche Kostenzuordnungsmethode per Hauptdiagnose verwendet wird (Bramesfeld et al., 2007b; Kleine-Budde et al., 2013).

Ermittelte Kosten der DB sind im Krankheitsvergleich eher niedrig. Ein exemplarisch herausgegriffener Vergleich mit zwei anderen Krankheiten zeigt Schizophrenie-spezifische Kosten in Höhe von

3.054 €<sup>3</sup> pro Kopf und Jahr für eine sehr ähnliche detaillierte „bottom up“ Kostenanalyse mittels „gross costing“ für GKV-Daten (Zeidler et al., 2012). Weiterhin ermittelten Stock et al. (2006) mit GKV-Daten diabetesbezogene Kosten von altersabhängig ca. 2.650 € bis 4.000 € pro Kopf und Jahr für Krankenhaus, Arzneimittel und Krankengeld.

Eine „bottom up“ *Kostenanalyse von krankheitsspezifischen Kosten* erfasst möglichst *spezifisch* Leistungen, die zur Depressionsbehandlung gehören. Eine Kostenanalyse von *inkrementellen Kosten* (Abschnitt 1.2) erfasst per Vergleich durchschnittlicher Gesamtkosten etwas weiter gefasst, eher sensitiv, auch Leistungen, die kein direktes „Zuordnungskennzeichen“ für Depressionsbehandlung aufweisen, möglicherweise jedoch eine Art „offlabel use“ oder „unerkannt somatische Depressionsversorgung“ darstellen (Donohue & Pincus, 2007). Im Vergleich zur Analyse inkrementeller Kosten könnte die Analyse krankheitsspezifischer Kosten aufgrund dieses Unterschieds der Erhebungsmethode in der Theorie niedrigere Kosten schätzen. Dies soll anhand von Studien geprüft werden:

Für Deutschland gibt es entsprechend zweier Reviews (König et al., 2010; Luppä et al., 2007) und nach Autorenkenntnis zwei methodisch detaillierte „bottom up“ Kostenanalysen von inkrementellen Kosten von Depression. Beide Studien schätzten für Menschen ab 75 Jahren 1.178 €<sup>4</sup> (Bock et al., 2016) sowie 1.001 €<sup>5</sup> (Luppä et al., 2013) für Krankenhaus-, ambulant ärztliche-, und Arzneimittel-Leistungen. Depressionsbezogene Kosten steigen mit zunehmendem hohem Alter, besonders weil der Anteil depressionsbezogener Krankenhauskosten höher ist (Bock et al., 2016; Grobe et al., 2006; Luppä et al.), und weil DB länger persistiert (Table 5). Im Vergleich zu diesen zwei Kostenanalysen mit inkrementellen Kosten ergibt sich somit kein Hinweis auf eine niedrigere Kostenschätzung.

Eine niederländische und eine kanadische Studie erhoben inkrementelle Kosten in Höhe von 440 €<sup>6</sup> (Cuijpers et al., 2007) und 392 USD (Chiu et al., 2017) pro Kopf und Jahr für 18-64 Jährige (Cuijpers et al., 2007) oder >15-Jährige (Chiu et al., 2017) mit „Major Depression“ und kontrollierten dabei unter anderem für psychiatrische Komorbidität. Auch dieser Länder-/Systemübergreifende Vergleich mit inkrementellen Kosten ergibt keinen Hinweis auf eine niedrigere Kostenschätzung, *weil* in dieser Dissertation die Methode *krankheitsspezifische Kosten* verwendet wurde.

Eine weitere methodisch vergleichende Einordnung des vorliegenden Kostenergebnisses gegenüber vorherigen Studien zu depressionsspezifischen Kosten in Deutschland kann einem Leserbrief entnommen werden, den der Verfasser dieser Dissertation als Koautor mit gestaltete (Dintsios & Wagner, 2017).

---

3 Entnommen aus (Zeidler et al., 2012, S. 5), Tabelle 2, Kostenbereiche „Medication“, „Outpatient services“, „Hospitalisation“, Durchschnittskalkulation für stabile und instabile Patienten, Erhebungsjahr Kosten: 2006

4 Entnommen aus (Bock et al., 2016, S. 144), Tabelle 4, Erhebungsjahr Kosten: 2012

5 Entnommen aus (Luppä et al., 2013, S. 297), Tabelle 2, Erhebungsjahr Kosten: 2004/2005

6 Entnommen aus (Cuijpers et al., 2007, S. 233), Tabelle 1, Erhebungsjahr Kosten: 2003, 1 US \$ = 0,92 Euro

#### 4.1.2 Wesentliche Stärken und Schwächen der GKV-Daten-Analyse mit neuer Methode

Eine *Stärke* dieser Kostenanalyse ist eine genauere Erfassung ambulant ärztlicher Leistungen mit der neuen Methode, dass ambulant-ärztliche Gebührenordnungspositionen (i) je Facharztgruppe nach absteigender Häufigkeit vorsortiert werden, und (ii) mindestens zwei Experten die Gebührenordnungspositionen unabhängig auf Krankheitszugehörigkeit bewerten.

Eine *Stärke* dieser Kostenanalyse ist, eine erstmalige genauere Erfassung von „inzidenten Kosten“ mit GKV-Daten bzw. eine zeitlich genauere Eingrenzung einer neu begonnenen Behandlungsepisode (König & Konnopka, 2009; König et al., 2010). Dies ist wichtig. Unterschiedliche oder ungenauere Annahmen zur „Zeit unter Risiko“ können (i) Kostenanalysen oder gesundheitsökonomische Modelle stark beeinflussen (Adarkwah et al., 2015; Dintios & Wagner, 2017; Müller et al., 2017), sowie (ii) Zusammenhangsanalysen im Sinne der VF erschweren oder verzerren.

Für die Kostenanalyse sind *Limitationen* zu beachten. Ergebnisse gelten nur für Patienten mit ICD-10-dokumentierter diagnostizierter Depression. Kosten „unerkannter“, (noch) nicht diagnostizierter Depression (Greenberg & Birnbaum, 2001; Luppä et al., 2008a) werden nicht erfasst. Diese Kosten können mit GKV-Daten und generell nur sehr schwer belastbar quantifiziert werden, weil für die Analyse von krankheitspezifischen Kosten und auch inkrementellen Kosten zwingend ein „hartes“ (Diagnose)-Zuordnungs-Merkmal zur Krankheit benötigt wird (Greenberg & Birnbaum, 2001).

Die Kostenanalyse fokussierte auf wesentliche Leistungsbereiche der direkten medizinischen Versorgung, getragen von der GKV und verfügbar in den bereitgestellten Daten (ambulant, stationär, Arzneimittel). Private (Zu)Zahlungen, sowie relevante Leistungen anderer Träger für ambulante Pflege (Sozialgesetzbuch, SGB XI), Rehabilitation (SGB IX), betreutes Wohnen (SGB VII), Frühberentung (Gesetzliche Rentenversicherung) konnten nicht erfasst werden (IQWiG, 2017a).

#### 4.1.3 Schlussfolgerungen für Versorgungspraxis und Versorgungsforschung

Die populationsweite Analyse mit detaillierter Methode zeigt vergleichsweise niedrige direkte Kosten für depressionsbezogene Inanspruchnahme. Der erste Satz dieser Dissertation (Abschnitt 1) verdeutlicht die hohe depressionsbedingte Belastung für Individuen und die Gesellschaft. Dieser Belastung werden die ermittelten vergleichsweise niedrigen direkten Ausgaben für die Depressionsversorgung womöglich nicht vollumfänglich gerecht; insbesondere, wenn die multivariate Analyse zeigte, dass hohe Krankenhauskosten zumindest anteilig oftmals noch anderen psychischen Krankheiten zuzurechnen sind.

Eine veranschaulichte Methodenerweiterung für ambulante Gebührenordnungspositionen und die zeitlich genauer Erfassung „inzidenter“ DB soll künftig eine genauere Erhebung krankheitsbezogener Kosten mit GKV-Daten ermöglichen, auch für andere Indikationen. Gleichzeitig deckte die Zusammenhangsanalyse dieser Arbeit auf, dass die Analysemethode für Krankenhauskosten verfeinert wer-

den sollte, um eine Gewichtung stationärer Fallkosten für psychiatrische Nebendiagnosen; zumindest für die Krankheit Depression, wo psychiatrische Komorbidität häufig ist.

Mit der Methodenweiterentwicklung wurde die Genauigkeitslücke zwischen „gross costing“ (Sekundärdaten) und „microcosting“ (Primärdaten) verkleinert. Die Methode erfasst krankheitsbezogene Inanspruchnahme, mit zunehmender Detailliertheit. Für die VF ermöglicht das und die genauere Verfolgung der „Zeit unter Risiko“ bessere Zusammenhangsanalysen, und damit belastbareres Aufdecken von Versorgungsmissständen, und auch belastbarere vergleichende Wirksamkeitsbeobachtungen.

## 4.2 Neue Erkenntnisse zu Persistenz und Nichtwiederkehr depressionsbezogener Behandlung

Wo bislang bevölkerungsrepräsentative epidemiologische Information fehlt in Deutschland zur *längerfristigen* Dauer ( $\geq 2$  Jahre), Chronifizierung und Krankheitswiederkehr von Depression, wurde ein Algorithmus für sektorenübergreifend verknüpfte GKV-Daten erarbeitet, um näherungsweise die Persistenz von DB populationsweit zu erfassen.

### 4.2.1 Hauptergebnis und vergleichende Einordnung

Depressionsbezogene Behandlung persistierte im Median für 3 Quartale oder 9 Monate. 14% der Patienten hatten ihre quartalsweise DB nach Ablauf von vier Jahren nicht für ein einziges Quartal unterbrochen (Langzeit-Persistenz). 34% der Patienten mit einer ersten Behandlungsunterbrechung im ersten Jahr hatte in drei Folgejahren keinerlei wiederkehrende DB. 66% der Patienten hatten mindestens eine wiederkehrende DB.

Es konnten erste Validierungserkenntnisse zur möglichen Korrespondenz von klinischer Krankheitsdauer von Depression und GKV-Daten-analyisierbarer Depressionsbehandlungsdauer gewonnen werden: Internationale detaillierte Längsschnitterhebungen verwendeten als Schwellwert zur Feststellung der An/Abwesenheit einer Krankheitsperiode *entweder* eine „strenge“ klinische Krankheitsdefinition (schwerwiegende Krankheitsmerkmale einer „Major Depression“) *oder* tolerierten auch „niederschwelligere Residualsymptome“.

Ein erste Gegenüberstellung von Ergebnissen zu depressionsbezogener *Behandlung* und in erhobenen Depressionssymptomen/Krankheit lässt vermuten, dass der GKV-Daten-Algorithmus für depressionsbezogene Behandlung, das Vorliegen einer „Mindest-Depression“ oder „niederschwelliger Krankheitssymptome“ einschließlich „Major Depression“ in vergleichbarer Häufigkeit ähnlich sensitiv erfasst. Insbesondere ergab der Studienvergleich, dass der GKV-Daten-Algorithmus nicht „mehr“ depressionsbezogene Behandlung erfasste, als zumindest niederschwellige Krankheitssymptome“ berichtet wurden. Grobe et al. (2006, S. 86) bestätigte auf ähnliche Weise nach einer eingehenden epidemiologischen GKV-Daten-Analyse zu Depression eine scheinbar gute Übereinstimmung von Primär- und

Sekundärdaten: „Trotz aller Unterschiede finden sich erstaunliche Parallelen in den Ergebnissen der Analyse der Krankenkassendaten mit den Erkenntnissen aus Epidemiologischen Bevölkerungsstudien“.

Mit dieser sehr grob validierten Annahme einer annäherungsweise zeitlichen Übereinstimmung von depressionsbezogener *Behandlung* und *Depressionssymptomen* werden bisherige in Deutschland verwendete epidemiologische Kennzahlen diskutiert.

Der S3-Leitlinie für unipolare Depression ist zu entnehmen (AWMF, 2015, S. 23ff.): (i) „Untersuchungen aus der Ära vor Einführung der Psychopharmaka belegen durchschnittliche Episodendauern einer unipolaren Depression von sechs bis acht Monaten [83]“. (ii) „Die Entwicklung effektiver Therapien führte zu einer deutlichen Verkürzung und weniger starken Ausprägung der depressiven Phasenlänge. Die mittlere Episodendauer behandelter unipolarer depressiver Störungen wird auf 16 Wochen geschätzt, wobei bei ungefähr 90% der Patienten die depressive Episode als mittel- bis schwergradig eingeschätzt wird [209].“ Im Zitat wird Bezug genommen auf die Quelle „[209]“. Diese wird hier zitiert als Kessler et al. (2003).

Aussage (i) deckt sich näherungsweise mit den vorliegenden Ergebnissen (Median Dauer 9 Monate oder 3 Quartale) und großen epidemiologischen Erhebung (Figure 5). Aussage (ii) deckt sich nicht mit den vorliegenden Ergebnissen: Anstelle von durchschnittlich 16 Wochen (Kessler et al., 2003), wurden durchschnittlich 70,6 Wochen oder 16,3 Monate oder 5,4 Quartale erfasst für die Dauer der anfänglichen DB.

Für den großen Unterschied gibt es zwei wichtige methodische Erklärungen: (i) Kessler et al. (2003) verwendeten einen Beobachtungszeitraum von maximal 12 Monaten, und nicht maximal 51 Monate (16+1 Quartale) wie in vorliegender Arbeit. Ein maximaler Beobachtungszeitraum von 12 Monaten generiert einen deutlich niedrigeren Durchschnittswert, weil ca. 24% Langzeitfälle mit  $\geq 12$  Monaten (Figure 6, Figure 5) nicht „ins Gewicht fallen“ bzw. trunziert sind. (ii) Kessler et al. (2003) verwendete das „strenge“ Messkriterium „Major Depression“. Symptome der „Major Depression“ verschwinden schneller als länger vorhandene „Residualsymptome“; die DB vermutlich mit abbildet.

Damit bleibt festzustellen: Die mediane Krankheitsdauer einer diagnostizierten und behandelten unipolaren Depression liegt im Einklang mit nach Vergleichbarkeit ausgewählten meist älteren internationalen epidemiologischen Erhebungen mit einem Zeithorizont von mindestens vier Jahren (Abschnitt 3.5.1) vermutlich nach wie vor im Zeitraum von ca. 6-9 Monaten; bei Annahme einer hinreichenden Entsprechung von Krankheits- und Behandlungspersistenz. Eine „evolutionäre“ Verkürzung der Krankheitsdauer durch effektive Therapien konnte nicht bestätigt werden. Zudem zeigten weder univariate Analysen (Table 5) noch multivariate Analysen (Table 6) eine vergleichsweise Verkürzung depressionsbezogener Behandlung wenn möglicherweise effektive Therapien wie Antidepressiva oder psychotherapeutische Interventionen abgerechnet wurden.



In dieser Datenanalyse hatten 66% der Patienten eine Wiederkehr von DB in drei Jahren Nachbeobachtung. Die S3-Leitlinie unipolare Depression (AWMF, 2015) zitiert aus älteren internationalen Studien Rückfallwahrscheinlichkeiten von 30-40% (ein Jahr Nachbeobachtung) und 40-50% (zwei Jahre Nachbeobachtung) (AWMF, 2015). Das vorliegende Ergebnis suggeriert möglicherweise, dass Rückfallquoten eher höher sind, wenn Sie unabhängig von Patientenerinnerung in zeitlich lückenlosen Sekundärdaten erfasst werden. Dies gilt wiederum vorbehaltlich der Vergleichbarkeit von *Depressions-Behandlung* und *Symptomen*.

#### 4.2.2 Wesentliche Stärken und Schwächen der GKV-Datenanalyse mit neuer Methode

Es ist eine *Stärke* der Studie, dass Sie eine settingübergreifend aufgegriffene Population analysiert und nicht "isoliert" Krankenhauspatienten *oder* Arztpatienten *oder* Patienten mit Antidepressivaverordnung. Beide Studien dieser Dissertation zeigten: Mehr als die Hälfte der ausgewählten Depressionspatienten hatten *keine* Antidepressivaverordnung (Figure 2c: 55,1%; Table 5a: 51,6% Kalkulation). Während es zahlreiche Antidepressivastudien gibt, sind Ergebnisse einschließlich dieses relevanten Anteils nicht-medikamentös behandelter Patienten eher selten.

Es ist eine *Stärke* der Studie, dass Sie für einen langen Zeithorizont von vier Jahren „lückenlos“ nachbeobachtet. Das Studienergebnis zeigt, dass zur Erhebung der Depressionsdauer ein maximal möglicher Zeithorizont erforderlich ist. Andernfalls kann in der S3-Leitlinie unipolare Depression (AWMF, 2015) aufgrund der Verwendung einer Studie mit kürzerem Zeithorizont die „fälschliche“ Annahme entstehen, die „mittlere Episodendauer“ behandelter unipolarer depressiver Störungen würde geschätzt „nur“ 16 Wochen dauern.

Es ist eine *Stärke* und eine *Limitation* der Studie, dass anfängliche und im Verlauf eintretende psychiatrische Komorbidität ausgeschlossen wurden. Als *Stärke* wurde damit eine bessere Erhebungsgenauigkeit von DB gewährleistet, durch Reduktion komorbiditätsbedingter Missklassifikation. Als *Stärke* wurde ein „unverfälschtes“ Ergebnis für „alleinige Depression“ vorgelegt. Als *Limitation* wurde eine selektive Population mit „ausschließlich“ Depression betrachtet. Wenn 12,8% der Depressionspatienten eine „serious psychiatric comorbidity“ haben (Table 1, Kalkulation) oder nur 41,4% aller Patienten eine „pure disorder“ ohne weitere behandelte psychische Erkrankung laut DSM IV (Jacobi et al., 2004) kann die Generalisierbarkeit des Ergebnisses dadurch eingeschränkt sein.

Mehrere *Limitationen* zeigen technische Grenzen des hier verwendeten Algorithmus auf, und damit teils auch generelle Grenzen einer Beobachtung von Krankheitsverläufen mit GKV-Daten:

(i) Die drei Erkrankungsphasen einer Depression (siehe Abbildung 3) mit einem teils schleichenden Krankheitsbeginn und Behandlungsübergängen zwischen Akutphase, Erhaltungstherapie und Rezidivprophylaxe können selbst mit kleinteiligen GKV-Daten wenn überhaupt, dann nur äußerst grob erfasst werden (Hornbrook et al., 1985; Kessler et al., 1980; Melfi & Croghan, 1999; Seidl et al., 2018;

Wingert et al., 1995). Mit einer An/Aus-Systematik können lediglich Beginn, -Unterbrechung und Ende depressionsbezogener Behandlung operationalisiert werden. Aufgrund dieser nur „groben“ Abbildbarkeit eines Behandlungsverlaufes kombinierte ein gesundheitsökonomisches Modell zum Depressionsverlauf GKV-Daten-Analysen mit feineren Verlaufsannahmen aus weiteren Quellen (IQWiG, 2013; Seidl et al., 2018).

(ii) Aufgrund der Struktur ambulanter GKV-Daten für Diagnosen wurden Quartale als kleinste Zeiteinheit verwendet. Sofern ein Krankheitsbezug über Diagnosen erforderlich ist, sind zeitlich kleinteiligere Verläufe z.B. in Wochen nicht möglich.

(iii) Der Algorithmus erfasst keine Krankheitssymptome sondern „nur“ tatsächlich in Anspruch genommene DB. Laut S3-Leitlinie unipolare Depression sind Krankheitsphasen im episodischen Verlauf „zeitlich begrenzt und klingen häufig auch ohne therapeutische Maßnahmen ab“ (AWMF, 2015, S. 23). Auch wenn eine hohe Persistenz von DB beobachtet wurde, die zudem gut mit den Ergebnissen epidemiologischer Erhebungen korrespondierte, besteht die Möglichkeit, dass zum einen die Zeit mit Krankheitssymptomen immer noch länger ist als die Zeit mit DB, und dass zum anderen „systematisch“ Menschen nicht berücksichtigt wurden, die eine Depressionsbehandlung ablehnen.

### 4.2.3 Schlussfolgerung für Versorgungspraxis und Versorgungsforschung

Die Ergebnisse sprechen dafür, dass die Schätzung der S3-Leitlinie unipolare Depression einer mittleren Dauer von 16 Wochen für eine eher schwergradige unipolare depressive Störung zu kurz ist. Auf Basis eines GKV-Datenalgorithmus wurde im Median eine wesentlich längere Persistenz der DB von 9 Monaten oder 39 Wochen festgestellt. Angesichts dieses Ergebnisses wird zumindest für gesundheitsökonomische Modelle zum Depressionsverlauf ein Zeithorizont von mindestens zwei Jahren empfohlen. Bisherige Modelle prognostizieren regelhaft Effekte für wesentlich kürzere Zeithorizonte. Es gibt Anzeichen, dass datenerfasste Rückfallquoten höher sein können, als Rückfallquoten aus Patientenerhebungen.

Die ermittelte lange und häufig wiederkehrende Persistenz der DB unterstreicht eine hohe individuelle und volkswirtschaftliche Belastung durch Depression. Allerdings waren „nur“ 54% (46%) der gesamten Beobachtungszeit von 4 Jahren mit (ohne) DB (Table 5). Somit erscheint nachvollziehbar, warum es in Deutschland aktuell kein Disease Management Programm mit *durchgängiger* Depressionsversorgung gibt.

Der sektorenübergreifende Algorithmus für GKV-Daten veranschaulicht einen Methoden-Vorschlag zur Analyse unkontrollierter Längsschnittdaten zum Zweck der Replikation und Weiterentwicklung für weitere Indikationen. Sektorenübergreifend „in sich validiert“ konnten relevante epidemiologische Ergebnisse gewonnen werden aufgrund von zentralen Vorteilen von GKV-Daten: populationsweite

Erhebung, zeitlich lange und lückenlose Erhebung unabhängig von Patientenerinnerungen (Hoffmann et al., 2008c).

Eine feinere Interpretation der Ergebnisse erfordert jedoch Validierungsstudien. Diese müssen besonders (i) die zeitliche Überlagerung von Krankheitssymptomen und abgerechneter GKV-Inanspruchnahme untersuchen, sowie (ii) den möglichen daten-technisch verzerrenden Einfluss von psychiatrischer Komorbidität. Der entwickelte krankheitsbezogene Algorithmus erlaubt nur grobe „An/Aus“-Behandlungsbeobachtungen für eine Krankheit, und nicht eine beispielsweise taggenaue Abbildung klinischer Symptomverläufe. Damit eignet er sich maßgeblich für eine hilfsweise langfristige Effektbeobachtung, und insbesondere zur vollständigen Erfassung einer Behandlungswiederkehr. Gerade hier scheitern inhaltlich und klinisch genauere Erhebungsstudien an hohen Kosten.

### 4.3 Neue Erkenntnisse zur Alltagswirksamkeit depressionsbezogener Behandlung

Bislang gab es kaum epidemiologische Information zum langfristigen Verlauf von Depression in Deutschland (Abschnitt 1.3.1). Entsprechend kann es kaum Ergebnisse geben zu Einflussfaktoren auf den langfristigen Depressionsverlauf; und auch kaum Ergebnisse zur langfristigen Wirksamkeit einer anfänglichen Behandlungs-„Strategie“ wie sie im Versorgungsalltag vorkam. Solche Ergebnisse aus Präventionsstudien werden jedoch dringend benötigt (Riedel-Heller et al., 2008). Zur Abbildung der anfänglichen Behandlungs-„Strategie“ im komplexen Versorgungsalltag („Throughput“, Abbildung 1) wurde eine Hierarchie depressionsbezogener Behandlungsintensität gebildet (Abschnitte 3.3.4 und 3.3.7). Diese wurde verwendet, um erste Hypothesen zur langfristigen Auswirkung anfänglicher DB im Versorgungsalltag zu generieren.

Als erste Hypothese zeigt eine anfänglich „intensive“ Behandlungsform im „Krankenhaus“ oder „mit gleichzeitigen oder sukzessiven Antidepressivaverordnungen und Psychotherapieleistungen“ eine stark erhöhte Wahrscheinlichkeit (ca. +80%) für eine langfristige Persistenz der aktuellen Periode von DB (Table 5a). Für die langfristige (Nicht)wiederkehr einer neuen Behandlungsperiode war es aber statistisch nicht assoziiert, ob vorher in einer anfänglichen Behandlungsperiode eine „intensive“ Behandlungsform vorlag oder nicht (Table 5a/b, Table 6a).

Für die eher „elektiven“ Behandlungsformen „Antidepressiva“ und „Psychotherapieleistungen“ war es andersherum: Im Vergleich zu alleiniger Haus- oder Fachärztlicher Versorgung zeigten sie keinen Unterschied bei langfristiger Persistenz von DB, aber einen sichtlichen Unterschied bei langfristiger (Nicht)wiederkehr von DB. Ebenfalls als Hypothese zeigt die anfängliche „Wahl“ einer Behandlungsform an, ob DB langfristig wiederkehrt oder nicht (Table 5c/d, Table 6b). In der Analyse gab es eine Assoziation mit langfristiger Nichtwiederkehr von DB, wenn anfänglich „Antidepressivaverordnungen“

gen“ vorlagen (-46% Wahrscheinlichkeit, Table 5b) oder „Psychotherapieleistungen“ (+40% Wahrscheinlichkeit, Table 5b).

Laut S3-Leitlinie unipolare Depression zeigt Psychotherapie langfristig einen „Carry-over-Effekt“ (AWMF, 2015, S. 114): Anfängliche Psychotherapie bewirkt längerfristig weniger Rückfallraten. Bei Antidepressivatherapie ohne/mit Fortführung nach der Akutphase oder Abbruch gibt es dagegen hohe Rückfallraten. Diese Ergebnisse stammen aus zwei Studien mit einem Nachbeobachtungszeitraum von 18 Monaten (Evans et al., 1992) und 12 Monaten (Simons et al., 1986).

Im Sinne der Implementierungsforschung bestätigt die vorliegende multivariate Zusammenhangsanalyse eine *externe Validität* für diese Ergebnisse zweier randomisierter Studien zu längerfristiger Wirksamkeit (Nichtwirksamkeit) von anfänglichen Psychotherapieleistungen (Antidepressivaverordnungen) im heterogenen Versorgungsalltag für eine große, aber teils selektive Stichprobe (Abschnitt 3.5.4.4).

Die Effektrichtung stimmt überein. Unterschiede der Effektstärken oder eine mögliche „Effektivitätslücke“ sind jedoch nicht genauer bestimmbar (Abschnitt 1.1). Dies vor allem, weil der Ergebnisparameter „Rückfall“ mit der „Nichtwiederkehr von DB im längeren Zeitraum“ anders operationalisiert ist.

Im Sinne der GRACE-Prinzipien (Good Research for Comparative Effectiveness) zur Qualität observationaler vergleichender Effektivitätsstudien ohne Randomisierung (Dreyer et al., 2010) erlaubt die vorliegende multivariate Analyse keine belastbare Aussage zur Wirksamkeit von Antidepressiva oder Psychotherapie „an sich“ im Sinne einer „best external evidence“ (Armstrong, 2003). Neben unkontrollierten Störgrößen (Abschnitt 3.5.4.3) wurden wesentliche Effektmodifikatoren der Anwendungssituation oder Behandlungszuweisung im Versorgungsalltag nicht beachtet (Windeler, 2008):

Für Antidepressivatherapie im Versorgungsalltag sind Verbesserungsvorschläge bekannt: (i) „Eine Minderheit depressiver Patienten erhält eine leitliniengerechte Medikation“ (G-BA, 2011, S. 60). Unterdosierung ist sehr häufig (G-BA, 2011). (ii) „Das Potential einer konsequenten medikamentösen Rezidivprophylaxe wird nicht genutzt“ (G-BA, 2011, S. 60; Riihimäki et al., 2017). (iii) Schneider et al. (2004) und Trautmann & Beesdo-Baum (2017) sowie eigene Analysen (Table 1) zeigten: Viele, auch initiale Antidepressivaverordnungen geschehen beim Hausarzt und ohne fachärztliche Begleitung.

Der „subjektive Bedarf“ (Pfaff et al., 2005) der Patienten an Antidepressivatherapie ist scheinbar niedrig: (i) „35% der ambulant antidepressiv behandelten Patienten sind nicht compliant“ (G-BA, 2011, S. 60). (ii) „Andererseits zeigten Patienten eine geringe Präferenz für chemisch definierte Antidepressiva.“ (G-BA, 2011, S. 77). Gleichzeitig erhalten ca. 45% aller Patienten mit „major Depression“ mindestens eine Antidepressivaverordnung (Table 1).

Neben Problemen der leitliniengerechten Administration gibt es bei Patientenpräferenzen womöglich eine Lücke zwischen subjektivem und objektivem Bedarf an Antidepressivatherapie (Pfaff et al., 2005). Beide Faktoren sprechen für eine Implementierungshemmung im Versorgungsalltag, für eine negative Effektmodifikation, und für langfristig mehr Wiederkehr von DB.

Für die alltägliche Behandlung mit Psychotherapie muss angenommen werden, dass der Zugang limitiert ist. Die Wartezeit auf einen Therapieplatz beträgt ca. 4-5 Monate und bis zu einem Erstgespräch ca. 2 Monate (RKI, 2010b). Studien empfehlen teils frühzeitigere Behandlung (Jacobi et al., 2004). Weiterhin suchen „bestimmte“ Menschen mit höherem Bildungsstand, höherer Gewissenhaftigkeit und weniger Resilienz aktiv Hilfe und Psychotherapie (Schomerus et al., 2013). Die möglicherweise selektive Beobachtung von aktiv nachfragenden Patienten die relativ frühzeitig (innerhalb von zwei Quartalen) tatsächlich eine zumindest niederschwellige Psychotherapieleistung erhielten, kann für eine positive Effektmotivation und für langfristig weniger Wiederkehr von DB sprechen.

Hiermit wurde inhaltlich eine mögliche Effektmodifikation im Versorgungsalltag eingegrenzt. Eine Annahme zum Ausmaß dieser Effektmodifikation sowie zum Einfluß unkontrollierte Störgrößen (Abschnitt 3.5.4.3) bleibt dem fachlichen Ermessen überlassen (Windeler, 2008).

Die genannten Implementierungsfaktoren zeigen neben organisatorisch/administrativen Hemmnissen (Abschnitt 3.5.3) einen möglichen Einfluss von „subjektivem Bedarf“ oder Patientenpräferenz. Es ist möglicherweise denkbar, dass für „Psychotherapie“ die Faktoren „intrinsischer Therapiewunsch“, und für Antidepressiva eine „niedrige Compliance“ die subjektive Einstellung zur Wirksamkeit der Behandlung wesentlich prägen - wie eine Art „placebo-Effekt der Alltagsbehandlung“ (Ioannidis, 2016). Dieser subjektive „placebo-Effekt der Alltagsbehandlung“ überlagert möglicherweise den „reinen“ Effekt der Intervention „an sich“, wie er mit einem sachgerecht durchgeführten RCT ermittelt wird („best external evidence“ (Armstrong, 2003)). Gerade für psychische Erkrankungen und Psychotherapieleistungen oder Antidepressiva steht der „reine“ Effekt einer Intervention „an sich“ womöglich eher im Hintergrund einer ausgewogenen Bewertung zwischen (i) subjektiven Patientenwerten- und Erwartungen, (ii) organisatorisch/klinischer Behandlungspraxis im Versorgungsalltag, sowie (iii) dem „reinen“ Effekt der Intervention wie er mit einem RCT gemessen wird (Armstrong, 2003; Ioannidis, 2016).

Diese hergeleitete und diskutierte mögliche Effektmodifikation aus einer seltenen Langfristanalyse soll die Wichtigkeit einer vorgelagerten Indikationsstellung (Badura et al., 2001), sowie die Wichtigkeit der Berücksichtigung von Patientenpräferenzen (Hummel et al., 2012; Stock & Danner, 2014) untermauern. Die Langfristanalyse liefert erste Hypothesen für eine seltene Spätbewertung einer Intervention im Versorgungsalltag im Sinne einer „Phase IV Studie“ (Linden, 1987; Pfaff et al., 2011); vorbehaltlich der beschriebenen Effektmodifikation, der genannten unkontrollierten Störgrößen (Abschnitt 3.5.4.3), sowie möglicher weiterer verborgener unkontrollierter Störgrößen.

## 4.4 Weiterführende Methodenreflektion für Versorgungsforschung mit GKV-Routinedaten

In zwei Studien wurden spezifischere Forschungsfragen der VF beantwortet mit GKV-Daten. GKV-Daten wurden dafür aus der *Mikro-Perspektive* auf Patientenebene wesentlich detaillierter genutzt als für „Jahresquerschnittsauswertungen der amtlichen Statistik“ (*Makro-Perspektive*, Abschnitt 1). Aus der Methodenentwicklung ergaben sich weiterführende Gedanken zur Nutzung von GKV-Daten für die VF.

### 4.4.1 Detailliertere GKV-Daten-Analysen erfordern Einschränkungen der Repräsentativität

Für genauere Analysen mit GKV-Daten, sowohl inhaltlich („Patienten- und Krankheitsbezug“), als auch zeitlich („Behandlungsverlauf“) ist eine zunehmende Populationsselektivität erforderlich, um analog wie bei einem RCT eine interne Validität der Analyse zu gewährleisten (Schneeweiss, 2010; Schneeweiss et al., 2007; Wagner, 2014). Für GKV-Daten-Analysen sind Populationsausschlüsse meist das einzige Mittel zur Herstellung interner Validität (Maclure & Schneeweiss, 2001).

Dank der großen Versichertenzahl der BARMER erfolgten die Analysen für zwei große Stichproben (Table 1: N = 18.139, Table 4: N = 28.348). Große Stichproben bieten die Möglichkeit guter Assoziationsanalysen (Schreyoegg & Stargardt, 2012). Der Rückschluss auf breite Bevölkerungsrepräsentativität ist aber eingeschränkt (Hoffmann et al., 2008b) (Abschnitt 3.5.4.4 und auch Abschnitt 2.5.7). Je genauer die Fragestellung ist und je mehr spezifische Variablen verwendet werden, desto mehr Beobachtungen müssen ausgeschlossen werden, weil für sie ein relevantes Merkmal nicht oder nicht hinreichend belastbar beobachtbar ist. Die Ausschlüsse wurden in Populationsselektionen dargestellt (Figure 1, Figure 3).

Mit der Repräsentativität erhobener epidemiologischer Maßzahlen wird damit ebenfalls die externe Validität von Effekt-Analysen zunehmend eingeschränkt durch zunehmende Populationsselektivität; analog wie bei einem RCT. Es wird zwar immer noch „Alltagsversorgung“ beobachtet. Dies aber für eine selektive Population, die ggf. nach „skurrilen“ Kriterien der Datenverfügbarkeit selektiert wurde. Diese Kriterien kann im Extremfall nur noch ein Datenexperte nachvollziehen. Da die Datenverfügbarkeit ein wichtiges zusätzliches Kriterium ist bei GKV-Daten-Analysen, kommt der Veranschaulichung der Populationsselektion bei detaillierteren GKV-Daten-Analysen ggf. eine noch wichtigere Bedeutung zu als bei Primärerhebungen (Swart et al., 2016).

Im Zwischenfazit wird festgehalten: Detailliertere GKV-Daten-Analysen mit erhöhter interner Validität sind teils möglich. In Analogie zu einem RCT geschieht das aber unter Einschränkungen bei Repräsentativität und externer Validität. Eine gleichzeitig hohe interne und externe Validität gelingt auch mit GKV-Daten nicht, wenn ein spezifischer Sachverhalt genau analysiert werden soll. Vor diesem

Hintergrund sind datenbedingte Populationseinschränkungen nachvollziehbar darzustellen, insbesondere um eine Suggestion von hoher Repräsentativität aufgrund einer großen Stichprobe zu vermeiden.

#### 4.4.2 Für Komorbidität verbleibt Forschungsbedarf

Für Depression und andere Erkrankungen besteht Forschungsbedarf zum Einfluss psychischer oder somatischer Komorbidität (Gijzen et al., 2001; IQWiG, 2017b; Riedel-Heller et al., 2008; Stoppe et al., 2006; Wittchen & Umann, 2010; Wittchen, 1996).

Die Analyse zu DB und depressionsbezogenen Kosten (Abschnitt 2) konnte für depressionsbezogene Kosten und Krankenhausinanspruchnahme Assoziationen aufzeigen mit Krankheitsgruppen des morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich (mRSA), maßgeblich gruppiert unter Kostengesichtspunkten (Bundesversicherungsamt, 2011). Krankenhausaufenthalte mit Hauptdiagnose Depression kamen deutlich häufiger vor, wenn parallel die Krankheitsgruppen "Alkohol- oder drogeninduzierte Psychose", "Alkohol- oder Drogenabhängigkeit", "Schädlicher Gebrauch von Alkohol / Drogen ohne Abhängigkeitssyndrom", "Schizophrenie", "Wahn, psychotische und Persönlichkeitsstörungen", "Anorexia nervosa / Bulimie" vorlagen.

Das bestätigt einen Einfluss von Komorbidität auf Inanspruchnahme (Jacobi et al., 2004). Große GKV-Daten-Stichproben bieten die Möglichkeit, im Überblick des „gesamten Krankheitsspektrums“ mit eher groben Krankheitsgruppen Hypothesen zu Prävalenzen und Komorbiditätsassoziationen zu generieren; besonders für seltene aber statistisch stark assoziierte Komorbiditätskombinationen.

Diese Information ist notwendig, um (i) künftig noch genauer Zusammenhänge mit einzelnen Krankheiten zu prüfen und Einflüsse von Komorbidität vollständiger und ggf. studienübergreifend konsistenter (Wittchen, 1996) zu kontrollieren, und um (ii) mehr versorgungsrelevante „Komorbiditätscluster“ zu identifizieren. Zwei bereits bekannte und beforschte „Komorbiditätscluster“ sind z.B. Diabetes und Depression (Chernyak et al., 2010; Kruse et al., 2006; Wagner et al., 2014) oder Depression und Osteoarthritis (Rosemann et al., 2007) (Table 2).

Die Dissertationsschrift diskutiert andererseits eine relevante Grenze von GKV-Daten für krankheitsbezogene Analysen (Abschnitt 2.3.4 und 3.3.4) (Zeidler et al., 2013): Bei vorliegender Komorbidität kann eine Fehlklassifikation krankheitsbezogener Inanspruchnahme in GKV-Daten nicht vollständig ausgeschlossen werden. Auf ähnliche Weise kann in krankheitsbezogenen Primärerhebungen eine zumindest ungenaue Krankheitszuordnung bestimmter Leistungen durch Patient oder Messinstrument auftreten, wenn Komorbiditäten vorliegen oder im Zeitverlauf auftreten (Friemel et al., 2005).

Um Fehlklassifikation bei krankheitsbezogenen Analysen zu vermeiden, wurden Methoden verwendet oder neu entwickelt vor allem für die Bestimmung der Persistenz von DB: (i) Genauere Zuordnung von Arztleistungen über einzelne Gebührenordnungspositionen (Abschnitt 2.3.4 und 3.3.4), (ii) sektoren-

renübergreifend validierte Behandlungskategorien (Figure 4), (iii) Ausschluss von Beobachtungen mit psychiatrischer Komorbidität (Figure 3).

Der Ausschluss von Beobachtungen mit psychiatrischer Komorbidität (Abschnitt 3) ist besonders für die krankheitsbezogene Analyse von Depression eine „erste konservative Notlösung“ zur Vermeidung von Fehlklassifikation, weil für Depression psychiatrische Komorbidität häufig vorkommt (Jacobi et al., 2014). Zur Weiterentwicklung der Methode oder des GKV-Daten-Algorithmus zur Verlaufsbeobachtung krankheitsbezogener Inanspruchnahme (Abschnitt 3) sind Validierungsstudien von Patienten mit ICD-10-Diagnosen für Komorbidität im Vergleich zu Patienten ohne ICD-10-Diagnosen für Komorbidität erforderlich; insbesondere für Daten der ambulanten Arztversorgung.

#### 4.4.3 Neue Möglichkeit zur Analyse langfristiger Ergebnisqualität - mit Einschränkungen

„Die Stärke dieser Routinedaten liegt in der sektorenübergreifend Beschreibung der Versorgungsleistungen, auch im Längsschnitt“ (Rothgang & Müller, 2015, S. 15). Mit detaillierter sektorenübergreifender Datenverknüpfung (Figure 4) und somit mit interner Datenvalidierung (Schubert et al., 2010b) konnte die Belastbarkeit einer krankheitsbezogenen Behandlungsbeobachtung erhöht werden. Mit der Analyse zu Persistenz und Nichtwiederkehr von DB (Abschnitt 3) wurden „Methoden zur Analyse unkontrollierter Längsschnittdaten der Versorgungsepidemiologie“ veranschaulicht (Neugebauer et al., 2008, S. 87).

Diese Methoden bieten eventuell eine weitere Verwendungsmöglichkeit als Indikator für grob langfristig beobachtete Ergebnisqualität. Die Nutzung von Routinedaten zur Qualitätserhebung ist nicht unumstritten (Weinmann, 2009). Wenn es jedoch keine brauchbar kostengünstige Alternative zur Feststellung eines langfristigen Behandlungsergebnisses gibt, soll dann eine mögliche approximative Analyse mit GKV-Daten unterlassen werden?

GKV-Daten werden in Deutschland in der Psychiatrie bereits maßgeblich für Indikatoren der Struktur- oder Prozessqualität verwendet (Weinmann, 2009). So erfassen sieben Indikatoren<sup>7</sup> maßgeblich mit ambulanten Arzt- und Arzneimittelverordnungsdaten der GKV die Strukturqualität der Depressionsversorgung in ambulanten Arztnetzen (AOK\_Bundesverband, 2017). Weiterhin gibt es beispielsweise ein Indikatorenset für Schizophrenie (Grossimlinghaus et al., 2017; Kösters et al., 2017; Weinmann & Becker, 2009). Hier werden für zumindest zwei Qualitätsindikatoren ambulante und stationäre Daten verknüpft: Q1: „Kontinuität ambulanter Behandlung nach Klinikentlassung“ Q2: „Krankenhaus-Wiederaufnahmeraten“ (Kösters et al., 2017). Der Gemeinsame Bundesausschuss fordert die Weiter-

---

<sup>7</sup>C6 1: „Anteil Patienten mit diagnostizierter Depression“, C6 1S: „Anteil diagnostizierte Depressionspatienten mit Schweregradangabe“, C6 8: „Anteil Patienten mit schwerer Depression, die Kombinationstherapie erhalten“, C6 9: „Anteil Patienten mit anhaltender Depression und spezifischer Therapie von Psychotherapie oder Antidepressiva“, C6 10: „geringer Anteil große Verordnungen von Anxiolytika, Hypnotika, Sedativa“, C6 12: „Anteil Patienten mit mittelschwerer Depression mit spezifischer Therapie“, C6 13: „Anteil Patienten mit Hospitalisierung für Depression“ (AOK\_Bundesverband, 2017)



entwicklung von sektorenüberschreitenden Follow-up Verfahren. Das Ergebnis einer Leistung in Sektor A soll in Sektor B überprüft werden (G-BA, 2017).

Aus der Analyse von Persistenz und Nichtwiederkehr von DB entsteht ein erster Vorschlag für zwei langfristige sektorenübergreifende Indikatoren der Ergebnisqualität, ermittelbar in Quartalen für einen Zeitraum von mindestens einem Jahr:

(i) „Nicht-Wiederkehr von DB“, (ii) „Expositionszeit mit DB insgesamt“

Ad (ii): GKV-Daten ermöglichen die lückenlose Abbildung von Behandlungszeiten in einer Art Schachbrett-Muster (Figure 4). Wenn in der Nachbeobachtung keine völlige Abwesenheit oder „Nicht-Wiederkehr“ von Behandlung gelingt, so wird im längeren Zeitverlauf ggf. eine niedrigere Frequenz ermittelbar. Diese Methode - auch wenn oder gerade weil sie nur grob in „Quartalsbausteinen“ funktioniert - kann geeignet sein, lange Behandlungsverläufe zu strukturieren und zu erklären (siehe Abbildung 4). Das ermöglicht eventuell ein erweitertes Verständnis einer rezidivierenden depressiven Störung.

Wenn es gelingt diese Indikatoren weiter zu entwickeln, können drei relevante Stärken dieser Indikatoren genutzt werden. (i) Die Analyse unterliegt keinen Verzerrungen durch subjektives Antwortverhalten insbesondere psychisch kranker Patienten. (ii) Die Analyse erfasst ubiquitär auch schwer(er) (valide) befragbare und ggf. besonders betroffene Patientengruppen wie z.B. alte Menschen (Table 5b) oder Menschen mit Behinderung (Neugebauer et al., 2008), unabhängig davon in welchem Sektor sie behandelt werden. (iii) Die Analyse mag sehr grob sein, ist aber sektorenübergreifend weitgehend vollständig.

Die Basisdokumentation der DGPPN<sup>8</sup> erhebt detailliert und umfangreich klinische Symptome und Indikatoren; leider aber nur weitestgehend beschränkt auf den stationären Sektor (Sitta et al., 2005; Spießl, 2009). Dort werden aber nur ca. 5% der depressiven Patienten versorgt (Table 1).

Für die weitere Entwicklung und den tatsächlichen Einsatz der zwei genannten Indikatoren sind drei Einschränkungen zu beachten: (i) Der Indikator kann nur für eine teils selektive Population (Nenner) verwendet werden bei der DB mit GKV-Daten valide bestimmbar ist (Abschnitt 4.4.1). (ii) Mögliche datenbedingte Unschärfen oder Fehlklassifikationen durch vorliegende psychiatrische Komorbidität sind bislang nicht untersucht (Abschnitt 4.4.2). Zur konservativen Vermeidung von eventuellen Unschärfen oder Fehlklassifikationen kann zunächst ein übergreifender Indikator für beliebige psychische Erkrankung sinnvoll sein. (iii) Diese Indikatoren erfassen nur tatsächliche Behandlung; bezahlt von der GKV. Unterversorgung oder ein relevanter Anteil von Patienten mit psychischer Erkrankung, aber ohne Arztkontakt (Friemel et al., 2005; Mitchell et al., 2009; Olfson et al., 1998; Roick, 2009) können mit GKV-Daten-Indikatoren nicht erfasst werden.

---

<sup>8</sup> Deutsche Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie, Psychosomatik und Nervenheilkunde

## 5 Zusammenfassung

Diese Dissertation generierte neue Erkenntnisse zur „Depressionsbehandlung in vivo“ (Stoppe et al., 2006, S. 475), entwickelte dafür Methoden der GKV-Daten Analyse weiter und veranschaulichte diese. Sie beantwortete vier Forschungsfragen zu (i) depressionsbezogener Behandlung und deren Kosten, (ii) Persistenz und Nichtwiederkehr von DB, (iii) Alltagswirksamkeit anfänglicher DB, sowie (iv) zu weiterführenden Möglichkeiten und Grenzen der GKV-Daten-Nutzung für die VF. Im Kern wurden folgende Erkenntnisse gewonnen:

### (i) Depressionsbezogene Behandlung und Kosten

- Es wurden durchschnittlich 783 € depressionsbezogene Kosten ermittelt für knapp ein ganzes Jahr ab Beginn einer neuen Behandlungsperiode,
- mit einer vergleichsweise umfassenden, detaillierten und repräsentativen Analyse.
- Das Ergebnis kann die S3-Leitlinie unipolare Depression unterstützen für eine Annahme direkter Depressionskosten in Deutschland; angesichts eines „Mosaiks“ heterogener Studienergebnisse mit heterogenen, meist kleinen Populationen, und unterschiedlichen Erhebungsmethoden.
- Die Erhebungsmethode für krankheitsbezogene Inanspruchnahme und Kosten mit GKV-Daten wurde verfeinert im ambulanten Sektor und für „Zeit unter Risiko“. So gelang eine weitere Genauigkeitsannäherung an „microcosting“ oder aufwendige Primärerhebungen.
- Die Exploration von Komorbidität entdeckte eine mögliche Überschätzung anteilig hoher stationärer Kosten durch parallel vorliegende schwere psychiatrische Komorbidität. Hier kann die Analyse/Zuordnung stationärer Kosten mit GKV-Daten verfeinert werden.

### (ii) Persistenz und Nichtwiederkehr depressionsbezogener Behandlung

- Es wurde eine Persistenz von DB von 3 Quartalen oder 9 Monaten im Median ermittelt mit einem Zeithorizont von knapp über vier Jahren. Die Leitlinie nennt eine mittlere Dauer von 16 Wochen für eine eher schwere depressive Episode basierend auf einer Studie mit einem Zeithorizont von zwei Jahren. Für Behandlungsplanung, Studien und gesundheitsökonomische Modelle empfiehlt sich eventuell die Annahme einer längeren Episodendauer von mehr als einem halben Jahr.
- Bei 14% der Studienpopulation persistierte DB für mindestens 16+1 Quartale. 34% hatten keine Wiederkehr von DB innerhalb von drei Jahren. Ca. 54% der verfügbaren Risikozeit in vier Jahren war belegt mit DB.

- Die Ergebnisse entsprechen wegweisenden Primärerhebungen. Vorbehaltlich weiterer Validierung - insbesondere von möglichen Fehlklassifikationen oder Verzerrungen durch Komorbidität - wird eine Eignung der entwickelten Methode sektorenübergreifender GKV-Daten-Analyse für eine langfristig grobe Analyse von DB angenommen.

### **(iii) Alltagswirksamkeit depressionsbezogener Behandlung**

- Wo bislang kaum Spätbewertungen von Interventionen im Versorgungsalltag mit einer Nachbeobachtung bis zu vier Jahre vorliegen, generierte diese Dissertation mit Assoziationen in multivariater Analyse erste Hypothesen mit einer sektorenübergreifenden Hierarchie der Versorgungsstruktur.
- Antidepressivaverordnungen (Odds Ratio 0,54; 95%-KI 0,49-0,59) und Psychotherapieleistungen (Odds Ratio 1,40; 95%-KI 1,25-1,56) waren assoziiert mit langfristiger Nichtwiederkehr von DB. Die Richtung dieser langfristigen Assoziation wurde in Studien bestätigt.
- Für diese Assoziation wird - neben unkontrollierten Störgrößen - eine nicht quantifizierbare Effektmodifikation angenommen durch organisatorische Implementierungshemmnisse und subjektiven Bedarf bzw. Patientenpräferenzen. Im Sinne einer ganzheitlichen Evidenz verdienen Patientenpräferenzen besonders für psychische Erkrankungen besondere Beachtung; neben einer gezielten Indikationsstellung.
- Eine Krankenhauseinweisung für Depression in den ersten zwei Quartalen der Behandlungsperiode war stark assoziiert mit langfristig persistenter DB für mindestens vier Jahre (Odds Ratio 1,80; 95%-KI 1,46-2,22); ebenso anfängliche ggf. sukzessive Intensivbehandlung mit Antidepressiva und Psychotherapieleistungen (Odds Ratio 1,81; 95%-KI 1,61-2,05). „Inzident Intensive-Inanspruchnehmer“ verdienen besonderes Augenmerk zur Chronifizierungsvermeidung.

### **(iv) Weiterführende Reflektion der GKV-Datennutzung für die VF**

- In dieser Dissertation zeigten zwei weitere Beispiele, dass GKV-Daten jenseits von deskriptiven Analysen aus der *Makro-Perspektive* einer Gesamtpopulation in der Querschnittsbetrachtung auch für detailliertere, teils induktive, Analysen detaillierter Versorgungsleistungen aus der *Mikro-Perspektive* einzelner Patienten und Krankheiten in der Längsschnittbetrachtung genutzt werden können.
- Hierfür ist in Analogie zu RCT zur Gewährleistung interner Validität und auf Kosten von Repräsentativität und externer Validität eine höhere Populationsselektivität erforderlich zur Kontrolle nicht verfügbarer oder verzerrender Variablen gemäß Datengegebenheiten und zu dokumentieren.
- Mit GKV-Daten können einerseits grobe Komorbiditätsassoziationen „entdeckt“ und ggf. systematisiert werden. Andererseits sind für krankheitsbezogene Analysen mögliche Fehlklassifikationen

und Verzerrungen aufgrund anwesender Komorbidität weiter zu überprüfen und ggf. verfeinerte Algorithmen zu entwickeln.

- Die quartalsweise sektorenübergreifend verknüpfte GKV-Datenanalyse in einer Art „Schachbrettmuster“ bietet eine grobe aber vollständige Abbildung langer Inanspruchnahmeverläufe für teils schwer befragbare Menschen ohne Verzerrung durch soziale Erwünschtheit oder Patientenerinnerung. Die Methode wird für die Entwicklung langfristiger Qualitätsindikatoren empfohlen; vorbehaltlich der Einschränkungen in den beiden vorher genannten Punkten (siehe oben).

Wo Erkenntnis in Deutschland bislang gänzlich fehlte (Persistenz der DB) oder nur heterogen für mehrere „meist kleinere“ Erhebungen vorlag (Kosten der DB), steuerten die in dieser Dissertation dargestellten Untersuchungen mit Daten der BARMER eine jeweils umfassendere Analyse bei. Neben einem Erkenntnisbeitrag zur Versorgung von Depression war es ein wichtiges Ziel dieser Dissertation, die Analyse von „Verhaltensspuren“ (Pfaff et al., 2005) mit GKV-Daten zu veranschaulichen, und Anregung zur Weiterentwicklung zu geben. „Die Grenzen der Auswertung von Routinedaten sind dabei vielleicht noch nicht erreicht“ (Klauber et al., 2014, S. 5).

## 6 Literaturverzeichnis

- 1 Adarkwah CC, van Gils PF, Hiligsmann M, Evers SM (2015). Risk of bias in model-based economic evaluations: the ECOBIAS checklist. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*: 1-11
- 2 Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, Bryson H, De Girolamo G, De Graaf R, Demyttenaere K, Gasquet I, Haro JM, Katz SJ, Kessler RC, Kovess-Masfety V, Lépine JP, Ormel J, Polidori G, Russo LJ, Vilagut G (2004). Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESMeD) project. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 109(Suppl 420): 21-27
- 3 Andersohn F, Garbe E (2008). Pharmakoepidemiologische Forschung mit Routinedaten des Gesundheitswesens. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 51(10): 1135-44
- 4 Andlin-Sobocki P, Jonsson B, Wittchen HU, Olesen J (2005). Cost of disorders of the brain in Europe. *European Journal of Neurology*. 12 Suppl 1: 1-27
- 5 AOK\_Bundesverband (2017). QuATRO - Qualität in Arztnetzen - Transparenz mit Routinedaten: Datensatzbeschreibung für das Auswertungsjahr 2016. Berlin.
- 6 Armstrong EC (2003). Harnessing new technologies while preserving basic values. *Families, Systems & Health*. 21: 351-55
- 7 Arroll B, Elley CR, Fishman T, Goodyear-Smith FA, Kenealy T, Blashki G, Kerse N, Macgillivray S (2009). Antidepressants versus placebo for depression in primary care. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(3): CD007954
- 8 Assayag J, Forget A, Kettani FZ, Beauchesne MF, Moisan J, Blais L (2013). The impact of the type of insurance plan on adherence and persistence with antidepressants: a matched cohort study. *Canadian Journal of Psychiatry*. 58(4): 233-9
- 9 AWMF (2012, 01.2012). Arbeitsgemeinschaft-der-Wissenschaftlichen-Medizinischen-Fachgesellschaften: S3-Leitlinie/NVL unipolare Depression: Langfassung; Version 1.3. Zuletzt abgerufen am 02.02.2013, [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/depression/pdf/s3\\_nvl\\_depression\\_lang.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/depression/pdf/s3_nvl_depression_lang.pdf)
- 10 AWMF (2015). Arbeitsgemeinschaft-der-Wissenschaftlichen-Medizinischen-Fachgesellschaften: S3-Leitlinie/Nationale Versorgungsleitlinie unipolare Depression: Langfassung; Version 5. 2nd. Zuletzt abgerufen am 15.11.2015, [http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/depression/pdf/s3\\_nvl\\_depression\\_lang.pdf](http://www.versorgungsleitlinien.de/themen/depression/pdf/s3_nvl_depression_lang.pdf)
- 11 Badura B, Schaeffer D, Troschke J (2001). Versorgungsforschung in Deutschland Fragestellungen und Förderbedarf. *Zeitschrift für Gesundheitswissenschaften= Journal of public health*. 9(4): 294-311
- 12 Bak M, Drukker M, van Os J, Delespaul P (2005). Hospital comorbidity bias and the concept of schizophrenia. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 40(10): 817-21
- 13 Beekman AT, Deeg DJ, Geerlings SW, Schoevers RA, Smit JH, van Tilburg W (2001). Emergence and persistence of late life depression: a 3-year follow-up of the Longitudinal Aging Study Amsterdam. *Journal of Affective Disorders*. 65(2): 131-8

- 14 Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, Harron K, Hemkens LG, Moher D, Petersen I, Sorensen HT, von Elm E, Langan SM, Committee RW (2016). [The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) statement]. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*. 115-116: 33-48
- 15 Benchimol EI, Smeeth L, Guttman A, Harron K, Moher D, Petersen I, Sorensen HT, von Elm E, Langan SM, Committee RW (2015). The REporting of studies Conducted using Observational Routinely-collected health Data (RECORD) statement. *PLoS Medicine*. 12(10): e1001885
- 16 Bennett IM, Marcus SC, Palmer SC, Coyne JC (2010). Pregnancy-related discontinuation of antidepressants and depression care visits among Medicaid recipients. *Psychiatric Services*. 61(4): 386-91
- 17 Berto P, D'Ilario D, Ruffo P, Virgilio RD, Rizzo F (2000). Depression: cost-of-illness studies in the international literature, a review. *The Journal of Mental Health Policy and Economics*. 3(1): 3-10
- 18 Birnbaum HG, Kessler RC, Kelley D, Ben-Hamadi R, Joish VN, Greenberg PE (2010). Employer burden of mild, moderate, and severe major depressive disorder: mental health services utilization and costs, and work performance. *Depression and Anxiety*. 27(1): 78-89
- 19 Bitzer E, Grobe T, Neusser S, Lorenz C (2013). *BARMER GEK Report Krankenhaus 2013*. St. Augustin: Asgard
- 20 Blazer DG, Kessler RC, Swartz MS (1998). Epidemiology of recurrent major and minor depression with a seasonal pattern. *The National Comorbidity Survey*. *British Journal of Psychiatry*. 172: 164-7
- 21 Blough DK, Ramsey SD (2000). Using generalized linear models to assess medical care costs. *Health Services & Outcome Research Methodology*. 1(2): 185-202
- 22 Bock JO, Brettschneider C, Weyerer S, Werle J, Wagner M, Maier W, Scherer M, Kaduszkiewicz H, Wiese B, Moor L, Stein J, Riedel-Heller SG, König HH (2016). Excess health care costs of late-life depression - Results of the AgeMooDe study. *Journal of Affective Disorders*. 199: 139-47
- 23 Boenisch S, Kocalevent RD, Matschinger H, Mergl R, Wimmer-Brunauer C, Tauscher M, Kramer D, Hegerl U, Bramesfeld A (2011). Who receives depression-specific treatment? A secondary data-based analysis of outpatient care received by over 780,000 statutory health-insured individuals diagnosed with depression. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 47(3): 475-86
- 24 Bower P, Gilbody S (2005). Stepped care in psychological therapies: access, effectiveness and efficiency. Narrative literature review. *British Journal of Psychiatry*. 186: 11-7
- 25 Bracke P (2000). The three-year persistence of depressive symptoms in men and women. *Social Science and Medicine*. 51(1): 51-64
- 26 Bramesfeld A, Grobe T, Schwartz FW (2007a). Who is treated, and how, for depression? An analysis of statutory health insurance data in Germany. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 42(9): 740-6
- 27 Bramesfeld A, Grobe T, Schwartz FW (2010). Prevalence of depression diagnosis and prescription of antidepressants in East and West Germany: an analysis of health insurance data. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 45(3): 329-35

- 28 Bramesfeld A, Grobe TG, Schwartz FW (2007b). Who is diagnosed as suffering from depression in the German statutory health care system? An analysis of health insurance data. *European Journal of Epidemiology*. 22(6): 397-403
- 29 Bramesfeld A, Riedel-Heller S (2008). [Priorities in mental health services research]. *Psychiatrische Praxis*. 35(7): 315-7
- 30 Brettschneider C, Djadran H, Harter M, Lowe B, Riedel-Heller S, König HH (2015). Cost-utility analyses of cognitive-behavioural therapy of depression: a systematic review. *Psychotherapy and Psychosomatics*. 84(1): 6-21
- 31 Briggs A, Nixon R, Dixon S, Thompson S (2005). Parametric modelling of cost data: some simulation evidence. *Health Economics*. 14(4): 421-8
- 32 Bundesärztekammer (2004). Arbeitskreis Versorgungsforschung beim wissenschaftlichen Beirat der Bundesärztekammer: Definition und Abgrenzung der Versorgungsforschung. Zuletzt abgerufen am 26.09.2016, 2016, <http://www.versorgungsforschung-deutschland.de/Definition.pdf>
- 33 Bundesversicherungsamt (2011). Festlegung der Morbiditätsgruppen, des Zuordnungsalgorithmus, des Regressions- sowie des Berechnungsverfahrens: 02a Anlage 1; ICD Zuordnung und Gültigkeitskriterien JA2011 [Excel-Tabelle]. Zuletzt abgerufen am 17.11.2011, <http://www.bundesversicherungsamt.de>
- 34 Busse R (2016). Gesundheitssystem und Versorgungsforschung. In Hurrelmann K, Laaser U, Razum O (Eds.), *Handbuch Gesundheitswissenschaften*. 4 ed., Weinheim/München: Juventa. 441-60
- 35 Busse R, Drosler S, Glaeske G, Greiner W, Schäfer T, Schrappe M (2007). Wissenschaftliches Gutachten für die Auswahl von 50 bis 80 Krankheiten zur Berücksichtigung im morbiditätsorientierten Risikostrukturausgleich. Berlin.
- 36 Carlisle CE, Mamdani M, Schachar R, To T (2012). Aftercare, emergency department visits, and readmission in adolescents. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 51(3): 283-93
- 37 Carstensen J, Andersson D, Andre M, Engstrom S, Magnusson H, Borgquist LA (2012). How does comorbidity influence healthcare costs? A population-based cross-sectional study of depression, back pain and osteoarthritis. *British Medical Journal open*. 2(2): e000809
- 38 Chen S, Kong N, Sun X, Meng H, Li M (2018). Claims data-driven modeling of hospital time-to-readmission risk with latent heterogeneity. *Health Care Management Science*
- 39 Chernyak N, Kulzer B, Hermanns N, Schmitt A, Gahr A, Haak T, Kruse J, Ohmann C, Scheer M, Giani G, Icks A (2010). Within-trial economic evaluation of diabetes-specific cognitive behaviour therapy in patients with type 2 diabetes and subthreshold depression. *BMC Public Health*. 10: 625
- 40 Chiu M, Lebenbaum M, Cheng J, de Oliveira C, Kurdyak P (2017). The direct healthcare costs associated with psychological distress and major depression: A population-based cohort study in Ontario, Canada. *PLoS ONE*. 12(9): e0184268
- 41 Cipriani A, La Ferla T, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, Churchill R, McGuire H, Barbui C (2010). Sertraline versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(4): CD006117
- 42 Cipriani A, Santilli C, Furukawa TA, Signoretti A, Nakagawa A, McGuire H, Churchill R, Barbui C (2009). Escitalopram versus other antidepressive agents for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews*(2): CD006532

- 43 Claassen D, Priebe S (2003). [German-speaking mental health services research - what and how is reported? An analysis of publishing in *Psychiatrische Praxis* 1999-2002]. *Psychiatrische Praxis*. 30(8): 414-23
- 44 Cochran WG, Chambers SP (1965). The planning of observational studies of human populations. *Journal of the Royal Statistical Society. Series A (General)*. 128(2): 234-66
- 45 Colman I, Naicker K, Zeng Y, Ataullahjan A, Senthilselvan A, Patten SB (2011). Predictors of long-term prognosis of depression. *CMAJ*. 183(17): 1969-76
- 46 Cuijpers P, Smit F, Oostenbrink J, De Graaf R, Ten Have M, Beekman A (2007). Economic costs of minor depression: a population-based study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 115(3): 229-36
- 47 Curry J, Silva S, Rohde P, Ginsburg G, Kratochvil C, Simons A, Kirchner J, May D, Kennard B, Mayes T, Feeny N, Albano AM, Lavanier S, Reinecke M, Jacobs R, Becker-Weidman E, Weller E, Emslie G, Walkup J, Kastelic E, Burns B, Wells K, March J (2011). Recovery and recurrence following treatment for adolescent major depression. *Archives of General Psychiatry*. 68(3): 263-9
- 48 Dew MA, Bromet EJ, Schulberg HC, Parkinson DK, Curtis EC (1991). Factors affecting service utilization for depression in a white collar population. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 26(5): 230-7
- 49 Dintsios C-M, Wagner CJ (2017). Letter to the editor of the *Journal of Affective Disorders: Supporting the guideline's quest for real direct costs of depression care*. *Journal of Affective Disorders*. 208: 101-02
- 50 Donohue JM, Pincus HA (2007). Reducing the societal burden of depression: a review of economic costs, quality of care and effects of treatment. *Pharmacoeconomics*. 25(1): 7-24
- 51 Dowrick C, Shiels C, Page H, Ayuso-Mateos JL, Casey P, Dalgard OS, Dunn G, Lehtinen V, Salmon P, Whitehead M (2011). Predicting long-term recovery from depression in community settings in Western Europe: evidence from ODIN. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 46(2): 119-26
- 52 Dreyer NA, Schneeweiss S, McNeil BJ, Berger ML, Walker AM, Ollendorf DA, Gliklich RE (2010). GRACE principles: recognizing high-quality observational studies of comparative effectiveness. *American Journal of Managed Care*. 16(6): 467-71
- 53 Drösler S, Hasford J, Kurth B, Schaefer M, Wasem J, Wille E (2011). Evaluationsbericht zum Jahresausgleich 2009 im Risikostrukturausgleich. Berlin.
- 54 Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL, Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW, O'Brien BJ, Stoddart GL (2005). *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Third edition: Oxford: Oxford University Press
- 55 Ernst C, Angst J (1992). The Zurich Study. XII. Sex differences in depression. Evidence from longitudinal epidemiological data. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 241(4): 222-30
- 56 Evans MD, Hollon SD, DeRubeis RJ, Piasecki JM, Grove WM, Garvey MJ, Tuason VB (1992). Differential relapse following cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. *Archives of General Psychiatry*. 49(10): 802-8
- 57 Fernandez A, Haro JM, Martinez-Alonso M, Demyttenaere K, Brugha TS, Autonell J, de Girolamo G, Bernert S, Lepine JP, Alonso J (2007). Treatment adequacy for anxiety and depressive disorders in six European countries. *British Journal of Psychiatry*. 190: 172-3



- 58 Fichter MM, Kohlboeck G, Quadflieg N (2008a). The Upper Bavarian longitudinal community study 1975-2004. 2. Long-term course and outcome of depression. A controlled study. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 258(8): 476-88
- 59 Fichter MM, Quadflieg N, Kohlboeck G, Dilling H, Niedermeier T (2008b). The Upper Bavarian longitudinal community study on psychopathology 1975-2004: 1. Methods and first results. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 258(8): 463-75
- 60 Figueroa R, Harman J, Engberg J (2004). Use of claims data to examine the impact of length of inpatient psychiatric stay on readmission rate. *Psychiatric Services*. 55(5): 560-5
- 61 Frayne SM, Miller DR, Sharkansky EJ, Jackson VW, Wang F, Halanych JH, Berlowitz DR, Kader B, Rosen CS, Keane TM (2010). Using administrative data to identify mental illness: what approach is best? *American Journal of Medical Quality*. 25(1): 42-50
- 62 Freund T, Kunz CU, Ose D, Szecsenyi J, Peters-Klimm F (2012). Patterns of multimorbidity in primary care patients at high risk of future hospitalization. *Popul Health Manag*. 15(2): 119-24
- 63 Freytag A, Krause M, Lehmann T, Schulz S, Wolf F, Biermann J, Wasem J, Gensichen J (2017). Depression management within GP-centered health care - A case-control study based on claims data. *General Hospital Psychiatry*. 45: 91-98
- 64 Friemel S, Bernert S, Angermeyer MC, König HM (2005). Die direkten Kosten von depressiven Erkrankungen in Deutschland. *Psychiatrische Praxis*. 32(3): 113-21
- 65 Furukawa TA, Kitamura T, Takahashi K (2000). Time to recovery of an inception cohort with hitherto untreated unipolar major depressive episodes. *British Journal of Psychiatry*. 177: 331-5
- 66 Furukawa TA, Onishi Y, Hinotsu S, Tajika A, Takeshima N, Shinohara K, Ogawa Y, Hayasaka Y, Kawakami K (2013). Prescription patterns following first-line new generation antidepressants for depression in Japan: A naturalistic cohort study based on a large claims database. *Journal of Affective Disorders*. 150(3): 916-22
- 67 G-BA (2011). Gemeinsamer Bundesausschuss: Abschlussbericht zum Modellprojekt Verfahren zur besseren Versorgungsorientierung am Beispielthema Depression. Zuletzt abgerufen am 02.04.2011, [https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3016/2011-02-17\\_Versorgungsorientierung\\_Bericht.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/17-98-3016/2011-02-17_Versorgungsorientierung_Bericht.pdf)
- 68 G-BA (2017). Gemeinsamer Bundesausschuss: Richtlinie nach § 92 Abs. 1 Satz 2 Nr. 13 i. V. m. § 136 Abs. 1 Nr. 1 SGB V über die einrichtungs- und sektorenübergreifenden Maßnahmen der Qualitätssicherung (Richtlinie zur einrichtungs- und sektorenübergreifenden Qualitätssicherung – Qesü-RL). Zuletzt abgerufen am 03.06.2018, [https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1549/Qes%C3%BC-RL\\_2017-10-19\\_iK-2018-02-08.pdf](https://www.g-ba.de/downloads/62-492-1549/Qes%C3%BC-RL_2017-10-19_iK-2018-02-08.pdf)
- 69 Gaebel W, Janssen B, Sommerland K, Falkai P, Zielasek J (2010). Psychiatrie und Psychotherapie. In Pfaff H, Neugebauer E, Glaeske G, Schrappe M (Eds.), *Lehrbuch Versorgungsforschung. Systematik - Methodik - Anwendung*. Stuttgart: Schattauer. 395-99
- 70 Gaebel W, Spießl H, Becker T (2009). *Routinedaten in der Psychiatrie: Sektorenübergreifende Versorgungsforschung und Qualitätssicherung*: Steinkopff
- 71 Gandjour A, Telzerow A, Lauterbach KW (2004). Costs and quality in the treatment of acute depression in primary care: a comparison between England, Germany and Switzerland. *International Clinical Psychopharmacology*. 19(4): 201-8

- 72 Gardarsdottir H, Egberts AC, van Dijk L, Sturkenboom MC, Heerdink ER (2009a). An algorithm to identify antidepressant users with a diagnosis of depression from prescription data. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 18(1): 7-15
- 73 Gardarsdottir H, Egberts TC, Stolker JJ, Heerdink ER (2009b). Duration of antidepressant drug treatment and its influence on risk of relapse/recurrence: immortal and neglected time bias. *American Journal of Epidemiology*. 170(3): 280-5
- 74 Gardarsdottir H, Souverein PC, Egberts TC, Heerdink ER (2010). Construction of drug treatment episodes from drug-dispensing histories is influenced by the gap length. *Journal of Clinical Epidemiology*. 63(4): 422-7
- 75 Gardarsdottir H, van Geffen EC, Stolker JJ, Egberts TC, Heerdink ER (2009c). Does the length of the first antidepressant treatment episode influence risk and time to a second episode? *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 29(1): 69-72
- 76 GBE-Bund (2013). Federal statistical office: Health: Expenditures, cost of illness and personnel - methods. Zuletzt abgerufen am 02.12.2013, [http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc\\_fid\\_anzeige?p\\_fid=8818&p\\_fund\\_typ=DQM&p\\_sprachkz=D&p\\_uid=gast&p\\_aid=25937353&p\\_prot=1](http://www.gbe-bund.de/gbe10/ergebnisse.prc_fid_anzeige?p_fid=8818&p_fund_typ=DQM&p_sprachkz=D&p_uid=gast&p_aid=25937353&p_prot=1)
- 77 Gerste B, Günster C (2014). Diagnosehäufigkeit und Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen. In Klauber J, Günster C, Gerste B, Robra BP, Schmacke N (Eds.), *Versorgungs-Report 2013/2014: Schwerpunkt: Depression*. Schattauer GmbH. 257-307
- 78 Gerste B, Roick C (2014). Prävalenz und Inzidenz sowie Versorgung depressiver Erkrankungen in Deutschland - Eine Analyse auf Basis der in Routinedaten dokumentierten Depressionsdiagnosen. In Klauber J, Günster C, Gerste B, Robra BP, Schmacke N (Eds.), *Versorgungs-Report 2013/2014: Schwerpunkt: Depression*. Schattauer GmbH. 21-51
- 79 Giersiepen K, Pohlabein H, Egidi G, Pigeot I (2007). [Quality of diagnostic ICD coding for outpatients in Germany]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 50(8): 1028-38
- 80 Gijzen R, Hoeymans N, Schellevis FG, Ruwaard D, Satariano WA, van den Bos GA (2001). Causes and consequences of comorbidity: a review. *Journal of Clinical Epidemiology*. 54(7): 661-74
- 81 Gilchrist G, Gunn J (2007). Observational studies of depression in primary care: what do we know? *BMC Fam Pract*. 8: 28
- 82 Glaeske G, Augustin M, Abholz H, Banik N, Brüggengjürgen B, Hasford J, Hoffmann W, Kruse J, Lange S, Schäfer T (2009). *Epidemiologische Methoden für die Versorgungsforschung. Das Gesundheitswesen*. 71(10): 685-93
- 83 Gloaguen V, Cottraux J, Cucherat M, Blackburn IM (1998). A meta-analysis of the effects of cognitive therapy in depressed patients. *Journal of Affective Disorders*. 49(1): 59-72
- 84 Greenberg PE, Birnbaum SA (2001). Cost of depression: current assessment and future directions. *Expert Review of Pharmacoeconomics & Outcomes Research*. 1(1): 69-76
- 85 Greenberg PE, Kessler RC, Birnbaum HG, Leong SA, Lowe SW, Berglund PA, Corey-Lisle PK (2003). The economic burden of depression in the United States: how did it change between 1990 and 2000? *Journal of Clinical Psychiatry*. 64(12): 1465-75

- 86 Grobe T, Bramesfeld A, Schwartz F-W (2006). Versorgungsgeschehen. In Stoppe G, Bramesfeld A, Schwartz F-W (Eds.), *Volkskrankheit Depression? Bestandsaufnahme und Perspektiven*. Heidelberg: Springer. 39-98
- 87 Grobe TG (2008). Arbeiten mit Daten der Gmünder Ersatzkasse. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. 51(10): 1106-17
- 88 Grobe TG, Dörning H, Schwartz FW (2011). Barmer GEK Arztreport 2011: Auswertungen zu Daten bis 2009; Schwerpunkt: bildgebende Diagnostik, Computer- und Magnetresonanztomographie. St. Augustin: Asgard-Verlag
- 89 Grobe TG, Dörning H, Schwartz FW (2012). Barmer GEK Arztreport 2012: Auswertungen zu Daten bis 2010; Schwerpunkt Kindergesundheits. St. Augustin: Asgard-Verlag
- 90 Grossimlinghaus I, Hauth I, Falkai P, Janssen B, Deister A, Meyer-Lindenberg A, Roth-Sackenheim C, Schneider F, Wobrock T, Zeidler R, Gaebel W (2017). [DGPPN recommendations on quality indicators for schizophrenia]. *Nervenarzt*. 88(7): 779-86
- 91 Gruber EV, Stock S, Stollenwerk B (2012). Breast cancer attributable costs in Germany: a top-down approach based on sickness funds data. *PLoS ONE*. 7(12): e51312
- 92 Günster C, Klose J, Schmacke N (2011). *Versorgungs-Report 2011. Schwerpunkt: Chronische Erkrankungen*. Stuttgart: Schattauer
- 93 Gustavsson A, Svensson M, Jacobi F, Allgulander C, Alonso J, Beghi E, Dodel R, Ekman M, Faravelli C, Fratiglioni L, Gannon B, Jones DH, Jenum P, Jordanova A, Jonsson L, Karampampa K, Knapp M, Kobelt G, Kurth T, Lieb R, Linde M, Ljungcrantz C, Maercker A, Melin B, Moscarelli M, Musayev A, Norwood F, Preisig M, Pugliatti M, Rehm J, Salvador-Carulla L, Schlehöfer B, Simon R, Steinhausen HC, Stovner LJ, Vallat JM, Van den Bergh P, van Os J, Vos P, Xu W, Wittchen HU, Jonsson B, Olesen J, Group CD (2011). Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*. 21(10): 718-79
- 94 Haas L, Stargardt T, Schreyoegg J, Schlosser R, Danzer G, Klapp BF (2012). Inpatient costs and predictors of costs in the psychosomatic treatment of anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*. 45(2): 214-21
- 95 Halpern R, Nadkarni A, Kalsekar I, Nguyen H, Song R, Baker RA, Nelson JC (2013). Medical Costs and Hospitalizations Among Patients with Depression Treated with Adjunctive Atypical Antipsychotic Therapy: An Analysis of Health Insurance Claims Data (July/August). *Annals of Pharmacotherapy*. 47(July/August 2013): 933-45
- 96 Hardeveld F, Spijker J, De Graaf R, Nolen WA, Beekman AT (2010). Prevalence and predictors of recurrence of major depressive disorder in the adult population. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 122(3): 184-91
- 97 Harris CM (1986). Further observations on seasonal variation. 2. Depression. *Journal of the Royal College of General Practitioners*. 36(288): 319-21
- 98 Hasin DS, Goodwin RD, Stinson FS, Grant BF (2005). Epidemiology of major depressive disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcoholism and Related Conditions. *Archives of General Psychiatry*. 62(10): 1097-106
- 99 Haupt C, Adler J-B, Günster C (2012). Entwicklung und Validierung eines routinedatengestützten Prädiktionsmodells für zukünftige Krankenhauseinweisungen. Paper presented at the GMDS 2012: 57. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Medizinische Informatik, Biometrie und Epidemiologie e. V.

- 100 Heggstad T, Lilleeng SE, Ruud T (2011). Patterns of mental health care utilisation: distribution of services and its predictability from routine data. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 46(12): 1275-82
- 101 Hemkens LG, Benchimol EI, Langan SM, Briel M, Kasenda B, Januel JM, Herrett E, von Elm E (2016a). The Reporting of Studies Using Routinely Collected Health Data was often insufficient. *Journal of Clinical Epidemiology*. 79: 104-11
- 102 Hemkens LG, Contopoulos-Ioannidis DG, Ioannidis JP (2016b). Routinely collected data and comparative effectiveness evidence: promises and limitations. *CMAJ*. 188(8): E158-E64
- 103 Hoffmann F (2009). Review on use of German health insurance medication claims data for epidemiological research. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 18(5): 349-56
- 104 Hoffmann F, Icks A (2012). Unterschiede in der Versichertenstruktur von Krankenkassen und deren Auswirkungen für die Versorgungsforschung: Ergebnisse des Bertelsmann-Gesundheitsmonitors. *Das Gesundheitswesen*. 74(05): 291-97
- 105 Hoffmann F, Jung TI, Felsenberg D, Glaeske G (2008a). Pattern of intravenous bisphosphonate use in outpatient care in Germany. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 17(9): 896-903
- 106 Hoffmann F, Petermann F, Glaeske G, Bachmann CJ (2012). Prevalence and comorbidities of adolescent depression in Germany. An analysis of Health Insurance Data. *Zeitschrift für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie*. 40(6): 399-404
- 107 Hoffmann F, Pfannkuche M, Glaeske G (2007). [How often are dates of prescription and dispensing of drugs correct in claims data?]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 50(11): 1418-23
- 108 Hoffmann W, Bobrowski C, Fendrich K (2008b). Sekundärdatenanalyse in der Versorgungsepidemiologie. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz*. 51(10): 1193-201
- 109 Hoffmann W, Bobrowski C, Fendrich K (2008c). Sekundärdatenanalyse in der Versorgungsepidemiologie. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz*. 51(10): 1193-201
- 110 Höfler M, Lieb R, Wittchen HU (2007). Estimating causal effects from observational data with a model for multiple bias. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*. 16(2): 77-87
- 111 Holma KM, Holma IA, Melartin TK, Rytsala HJ, Isometsa ET (2008). Long-term outcome of major depressive disorder in psychiatric patients is variable. *Journal of Clinical Psychiatry*. 69(2): 196-205
- 112 Hornbrook MC, Hurtado AV, Johnson RE (1985). Health care episodes: definition, measurement and use. *Medical Care Review*. 42(2): 163-218
- 113 Horner RD (2017). A Perspective on Health Services Research: Comparative Effectiveness Research. *Medical Care*. 55(2): 89-90
- 114 Hughes S, Cohen D (2009). A systematic review of long-term studies of drug treated and non-drug treated depression. *Journal of Affective Disorders*. 118(1-3): 9-18
- 115 Hummel MJ, Volz F, van Manen JG, Danner M, Dintsios CM, Ijzerman MJ, Gerber A (2012). Using the analytic hierarchy process to elicit patient preferences: prioritizing multiple outcome measures of antidepressant drug treatment. *Patient*. 5(4): 225-37

- 116 IGES (2014). Studienbericht: Neurologische und psychiatrische Versorgung aus sektorenübergreifender Perspektive. Zuletzt abgerufen am 18.06.2016, [http://www.iges.com/e6/e1621/e10211/e8885/e10582/e10588/e10590/attr\\_obj10593/IGES\\_NeurologischpsychiatrischeVersorgung\\_2014\\_WEB\\_ger.pdf](http://www.iges.com/e6/e1621/e10211/e8885/e10582/e10588/e10590/attr_obj10593/IGES_NeurologischpsychiatrischeVersorgung_2014_WEB_ger.pdf)
- 117 Ioannidis JP (2016). Most psychotherapies do not really work, but those that might work should be assessed in biased studies. *Epidemiol Psychiatr Sci*: 1-3
- 118 IQWiG (2013). Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Kosten-Nutzen-Bewertung von Venlafaxin, Duloxetin, Bupropion und Mirtazapin im Vergleich zu weiteren verordnungsfähigen medikamentösen Behandlungen: Abschlussbericht, Auftrag G09-01. Zuletzt abgerufen am 01.02.2013, [https://www.iqwig.de/download/G09-01\\_Abschlussbericht\\_Kosten-Nutzen-Bewertung-von-Venlafaxin-Duloxetin....pdf](https://www.iqwig.de/download/G09-01_Abschlussbericht_Kosten-Nutzen-Bewertung-von-Venlafaxin-Duloxetin....pdf)
- 119 IQWiG (2016). A guide to psychotherapy in Germany: Where can I find help? Informed health online. Zuletzt abgerufen am 03.05.2017, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmedhealth/PMH0072697/>
- 120 IQWiG (2017a). Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Allgemeine Methoden: Version 5.0. Zuletzt abgerufen am 18.07.2017, <https://www.iqwig.de/de/methoden/methodenpapier.3020.html>
- 121 IQWiG (2017b). Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen: Leitliniensynopse für ein DMP Depression, Abschlussbericht, Auftrag V15-02. Zuletzt abgerufen am 02.06.2017, [https://www.iqwig.de/download/V15-02\\_Leitliniensynopse-fuer-ein-DMP-Depressionen\\_Abschlussbericht\\_V1-0.pdf](https://www.iqwig.de/download/V15-02_Leitliniensynopse-fuer-ein-DMP-Depressionen_Abschlussbericht_V1-0.pdf)
- 122 Jacob L, Kostev K (2016). Impact of comorbidities on the cost of depression drug therapy in general practices in Germany. *Journal of Psychiatric Research*. 83: 130-36
- 123 Jacobi F, Becker M, Bretschneider J, Mullender S, Thom J, Hapke U, Maier W (2016). [Provision of outpatient specialist care for mental disorders : Minor regional differences in treatment needs, major regional differences in availability]. *Nervenarzt*. 87(11): 1211-21
- 124 Jacobi F, Höfler M, Meister W, Wittchen HU (2002). Prävalenz, Erkennens- und Verschreibungsverhalten bei depressiven Syndromen: eine bundesdeutsche Hausarztstudie. *Nervenarzt*. 73(7): 651-58
- 125 Jacobi F, Hofler M, Siegert J, Mack S, Gerschler A, Scholl L, Busch MA, Hapke U, Maske U, Seiffert I, Gaebel W, Maier W, Wagner M, Zielasek J, Wittchen HU (2014). Twelve-month prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in Germany: the Mental Health Module of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1-MH). *International Journal of Methods in Psychiatric Research*
- 126 Jacobi F, Wittchen HU, Holting C, Hofler M, Pfister H, Muller N, Lieb R (2004). Prevalence, comorbidity and correlates of mental disorders in the general population: results from the German Health Interview and Examination Survey (GHS). *Psychological Medicine*. 34(4): 597-611
- 127 Johnson ES, Bartman BA, Briesacher BA, Fleming NS, Gerhard T, Kornegay CJ, Nourjah P, Sauer B, Schumock GT, Sedrakyan A, Sturmer T, West SL, Schneeweiss S (2013). The incident user design in comparative effectiveness research. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 22(1): 1-6
- 128 Kanai T, Takeuchi H, Furukawa TA, Yoshimura R, Imaizumi T, Kitamura T, Takahashi K (2003). Time to recurrence after recovery from major depressive episodes and its predictors. *Psychological Medicine*. 33(5): 839-45

- 129 Keller MB, Klerman GL, Lavori PW, Coryell W, Endicott J, Taylor J (1984). Long-term outcome of episodes of major depression. Clinical and public health significance. *JAMA*. 252(6): 788-92
- 130 Keller MB, Lavori PW, Friedman B, Nielsen E, Endicott J, McDonald-Scott P, Andreasen NC (1987). The Longitudinal Interval Follow-up Evaluation. A comprehensive method for assessing outcome in prospective longitudinal studies. *Archives of General Psychiatry*. 44(6): 540-8
- 131 Keller MB, Lavori PW, Mueller TI, Endicott J, Coryell W, Hirschfeld RM, Shea T (1992). Time to recovery, chronicity, and levels of psychopathology in major depression. A 5-year prospective follow-up of 431 subjects. *Archives of General Psychiatry*. 49(10): 809-16
- 132 Kennedy N, Paykel ES (2004). Residual symptoms at remission from depression: impact on long-term outcome. *Journal of Affective Disorders*. 80(2-3): 135-44
- 133 Kessler L, Steinwachs D, Hankin J (1980). Episodes of psychiatric utilization. *Medical Care*. 18(12): 1219-27
- 134 Kessler RC, Berglund P, Demler O, Jin R, Koretz D, Merikangas KR, Rush AJ, Walters EE, Wang PS (2003). The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R). *JAMA*. 289(23): 3095-105
- 135 Kessler RC, Chiu WT, Demler O, Merikangas KR, Walters EE (2005). Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*. 62(6): 617-27
- 136 Kessler RC, McGonagle KA, Swartz M, Blazer DG, Nelson CB (1993). Sex and depression in the National Comorbidity Survey. I: Lifetime prevalence, chronicity and recurrence. *Journal of Affective Disorders*. 29(2-3): 85-96
- 137 Klauber J (2013). *Krankenhaus-Report 2013*: Schattauer Verlag
- 138 Klauber J, Günster C, Gerste B, Robra BP, Schmacke N (2014). *Versorgungs-Report 2013/2014: Depression*. Stuttgart: Schattauer
- 139 Kleine-Budde K, Muller R, Kawohl W, Bramesfeld A, Moock J, Rossler W (2013). The cost of depression - a cost analysis from a large database. *Journal of Affective Disorders*. 147(1-3): 137-43
- 140 König H-H, Konnopka A (2009). Routinedaten: gesundheitsökonomische Perspektive. In Gaebel W, Spießl H, Becker T (Eds.), *Routinedaten in der Psychiatrie: Sektorenübergreifende Versorgungsforschung und Qualitätssicherung*. Steinkopff. 87-93
- 141 König HH, Luppä M, Riedel-Heller S (2010). [The costs of depression and the cost-effectiveness of treatment]. *Psychiatrische Praxis*. 37(5): 213-5
- 142 Kösters M, Staudigl L, Picca A-C, Schmauß M, Becker T, Weinmann S (2017). Qualitätsindikatoren für die Behandlung von Menschen mit Schizophrenie – Ergebnisse einer Anwendungsstudie. *Psychiat Prax*. 44(03): 163-71
- 143 Krasnokutsky S, Samuels J, Abramson SB (2007). Osteoarthritis in 2007. *Bulletin of the NYU Hospital for joint diseases*. 65(3): 222
- 144 Kruse J, Petrak F, Herpertz S, Albus C, Lange K, Kulzer B (2006). Diabetes mellitus und Depression eine lebensbedrohliche Interaktion. *Zeitschrift fuer Psychosomatische Medizin und Psychotherapie*. 52(3): 289-309

- 145 Kupfer DJ (1991). Long-term treatment of depression. *Journal of Clinical Psychiatry*. 52(Suppl): 28-34
- 146 Lauterbach K, Stock S, Brunner H (2013). *Gesundheitsökonomie: Lehrbuch für Mediziner und andere Gesundheitsberufe*. Bern: Hans Huber
- 147 Lee AS (2003). Better outcomes for depressive disorders? *Psychological Medicine*. 33(5): 769-74
- 148 Leskela US, Melartin TK, Lestela-Mielonen PS, Rytsala HJ, Sokero TP, Heikkinen ME, Isometsa ET (2004). Life events, social support, and onset of major depressive episode in Finnish patients. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 192(5): 373-81
- 149 Linden M (1987). [Phase IV research. Antidepressive agents in neurologic practice]. *Monographien aus dem Gesamtgebiete der Psychiatrie. Psychiatry Series*. 49: 1-160
- 150 Lohr KN, Steinwachs DM (2002). Health services research: an evolving definition of the field. *Health Services Research*. 37(1): 7-9
- 151 Luppá M, Heinrich S, Angermeyer MC, König HH, Riedel-Heller SG (2007). Cost-of-illness studies of depression: a systematic review. *Journal of Affective Disorders*. 98(1-2): 29-43
- 152 Luppá M, Heinrich S, Angermeyer MC, König HH, Riedel-Heller SG (2008a). Healthcare costs associated with recognized and unrecognized depression in old age. *International Psychogeriatrics*. 20(6): 1219-29
- 153 Luppá M, Heinrich S, Angermeyer MC, König HH, Riedel-Heller SG (2008b). Healthcare costs associated with recognized and unrecognized depression in old age. *International Psychogeriatrics*. 20(6): 1219-29
- 154 Luppá M, König HH, Heider D, Leicht H, Motzek T, Schomerus G, Riedel-Heller SG (2013). Direct costs associated with depressive symptoms in late life: a 4.5-year prospective study. *International Psychogeriatrics*. 25(2): 292-302
- 155 Maclure M, Schneeweiss S (2001). Causation of bias: the episcopo. *Epidemiology*. 12(1): 114-22
- 156 Maj M, Veltro F, Pirozzi R, Lohr S, Magliano L (1992). Pattern of recurrence of illness after recovery from an episode of major depression: a prospective study. *American Journal of Psychiatry*. 149(6): 795-800
- 157 Manning WG, Mullahy J (2001). Estimating log models: to transform or not to transform? *Journal of Health Economics*. 20(4): 461-94
- 158 Melchior H, Schulz H, Härter M, Walker J, Ganninger M (2014). Faktencheck Gesundheit - Regionale Unterschiede in der Diagnostik und Behandlung von Depressionen. Zuletzt abgerufen am 07.05.2014, [www.faktencheck-gesundheit.de](http://www.faktencheck-gesundheit.de)
- 159 Melfi CA, Chawla AJ, Croghan TW, Hanna MP, Kennedy S, Sredl K (1998). The effects of adherence to antidepressant treatment guidelines on relapse and recurrence of depression. *Archives of General Psychiatry*. 55(12): 1128-32
- 160 Melfi CA, Croghan TW (1999). Use of claims data for research on treatment and outcomes of depression care. *Medical Care*. 37(4 Suppl Lilly): AS77-80
- 161 Melfi CA, Croghan TW, Hanna MP (1999). Access to treatment for depression in a Medicaid population. *Journal of Health Care for the Poor and Underserved*. 10(2): 201-15

- 162 Meyers BS, Sirey JA, Bruce M, Hamilton M, Raue P, Friedman SJ, Rickey C, Kakuma T, Carroll MK, Kiess D, Alexopoulos G (2002). Predictors of early recovery from major depression among persons admitted to community-based clinics: an observational study. *Archives of General Psychiatry*. 59(8): 729-35
- 163 Mitchell AJ, Vaze A, Rao S (2009). Clinical diagnosis of depression in primary care: a meta-analysis. *Lancet*. 374(9690): 609-19
- 164 Mojtabai R, Olfson M (2006). Treatment seeking for depression in Canada and the United States. *Psychiatric Services*. 57(5): 631-9
- 165 Morken G, Lilleeng S, Linaker OM (2002). Seasonal variation in suicides and in admissions to hospital for mania and depression. *Journal of Affective Disorders*. 69(1-3): 39-45
- 166 Moustgaard H, Joutsenniemi K, Martikainen P (2014). Does hospital admission risk for depression vary across social groups? A population-based register study of 231,629 middle-aged Finns. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 49(1): 15-25
- 167 Mueller TI, Leon AC, Keller MB, Solomon DA, Endicott J, Coryell W, Warshaw M, Maser JD (1999). Recurrence after recovery from major depressive disorder during 15 years of observational follow-up. *American Journal of Psychiatry*. 156(7): 1000-6
- 168 Müller D, Stock S, Dintsios C-M, Chernyak N, Gerber-Grote A, Gloede TD, Hermann B, Huppertz E, Jülich F, Mostardt S (2017). Checkliste zur Erstellung und Bewertung von Krankheitskostenstudien. *Das Gesundheitswesen*. eFirst
- 169 Naz B, Craig TJ, Bromet EJ, Finch SJ, Fochtmann LJ, Carlson GA (2007). Remission and relapse after the first hospital admission in psychotic depression: a 4-year naturalistic follow-up. *Psychological Medicine*. 37(8): 1173-81
- 170 Neugebauer E, Pfaff H, Schrappe M, Glaeske G (2008). Versorgungsforschung – Konzept, Methoden und Herausforderungen. In Kirch W, Badura B, Pfaff H (Eds.), *Prävention und Versorgungsforschung*. Heidelberg: Springer Medizin Verlag. 81-94
- 171 Olesen J, Leonardi M (2003). The burden of brain diseases in Europe. *European Journal of Neurology*. 10(5): 471-7
- 172 Olfson M, Kessler RC, Berglund PA, Lin E (1998). Psychiatric disorder onset and first treatment contact in the United States and Ontario. *American Journal of Psychiatry*. 155(10): 1415-22
- 173 Ormel J, Vonkorff M, Oldehinkel AJ, Simon G, Tiemens BG, Ustun TB (1999). Onset of disability in depressed and non-depressed primary care patients. *Psychological Medicine*. 29(4): 847-53
- 174 Paykel ES, Brugha T, Fryers T (2005). Size and burden of depressive disorders in Europe. *European Neuropsychopharmacology*. 15(4): 411-23
- 175 Pfaff H (2003). Versorgungsforschung - Begriffsbestimmung, Gegenstand und Aufgaben. In Pfaff H, Schrappe M, Lauterbach KW, Engelmann U, Halber M (Eds.), *Gesundheitsversorgung und Disease Management: Grundlagen und Anwendungen der Versorgungsforschung*. Bern: Hans Huber. 13-23
- 176 Pfaff H, Abholz H, Glaeske G, Icks A, Klinkhammer-Schalke M, Nellessen-Martens G, Neugebauer EA, Ohmann C, Schrappe M, Selbmann HK, Stemmer R, Vorstand des Deutschen Netzwerkes V (2011). [Health services research: essential for allocation decisions - joint statement]. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 136(48): 2496-500



- 177 Pfaff H, Kaiser C (2006). [Tasks and development of health services research. A comparison between the USA, UK, Australia and Germany]. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. 49(2): 111-9
- 178 Pfaff H, Ommen O, Ernstmann N, Schrappe M (2010). Versorgungsforschung. In Lauterbach KW, Lungen M, Schrappe M (Eds.), Gesundheitsökonomie, Management und Evidence-based Medicine: Handbuch für Praxis, Politik und Studium. 3 ed., Stuttgart: Schattauer. 556
- 179 Pfaff H, Schrappe M (2012). Einführung in die Versorgungsforschung. In Pfaff H, Neugebauer E, Glaeske G, Schrappe M (Eds.), Lehrbuch Versorgungsforschung: Systematik - Methodik - Anwendung. Stuttgart: Schattauer. 2-39
- 180 Pfaff H, von Pritzbuer E, Kamer M, Driller E (2005). Sozialdatenanalyse als Instrument der Versorgungsforschung. In Swart E, Ihle P (Eds.), Routinedaten im Gesundheitswesen - Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methoden und Perspektiven. 1 ed., Bern: Hans Huber. 331-40
- 181 Pies R (2012). Are antidepressants effective in the acute and long-term treatment of depression? Sic et Non. Innov Clin Neurosci. 9(5-6): 31-40
- 182 Pietsch B, Perleth P, Nocon M (2011). Die Tür zur guten Therapie. Gesundheit und Gesellschaft. 9
- 183 Pini S, de Queiroz V, Pagnin D, Pezawas L, Angst J, Cassano GB, Wittchen HU (2005). Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries. European Neuropsychopharmacology. 15(4): 425-34
- 184 Prados-Torres A, Calderón-Larrañaga A, Hanco-Saavedra J, Poblador-Plou B, van den Akker M (2014). Multimorbidity patterns: a systematic review. Journal of Clinical Epidemiology. 67(3): 254-66
- 185 Ray WA (2003). Evaluating medication effects outside of clinical trials: new-user designs. American Journal of Epidemiology. 158(9): 915-20
- 186 Reschke P, Sehlen S, Schiffhorst G, Schröder W, Lauterbach K, Wasem J (2005). Klassifikationsmodelle für Versicherte im Risikostrukturausgleich – Endbericht. Untersuchung im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit. Zuletzt abgerufen am 03.07.2011, [http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Weiterentwicklung/Klassifikationsmodelle\\_RSA\\_IGES-Lauterbach-Wasem.pdf](http://www.bundesversicherungsamt.de/fileadmin/redaktion/Risikostrukturausgleich/Weiterentwicklung/Klassifikationsmodelle_RSA_IGES-Lauterbach-Wasem.pdf)
- 187 Rhodes A, Jaakkimainen RL, Bondy S, Fung K (2006). Depression and mental health visits to physicians--a prospective records-based study. Social Science and Medicine. 62(4): 828-34
- 188 Riedel-Heller S, Bramesfeld A, Roick C, Becker T, Koenig HH (2008). [Call for more health services research]. Psychiatrische Praxis. 35(4): 157-9
- 189 Riedel-Heller SG, Matschinger H, Schork A, Angermeyer MC (2001). The Utilization of Antidepressants in Community-Dwelling and Institutionalized Elderly - Results from a Representative Survey in Germany. Pharmacopsychiatry. 34(01): 6-12
- 190 Riihimäki K, Vuorilehto M, Isometsä E (2017). Maintenance pharmacotherapy for recurrent major depressive disorder in primary care: A 5-year follow-up study. European Psychiatry. 41: 111-14
- 191 Riihimäki KA, Vuorilehto MS, Melartin TK, Isometsä ET (2014). Five-year outcome of major depressive disorder in primary health care. Psychological Medicine. 44(7): 1369-79

- 192 RKI (2010a). Robert Koch Institut: Depressive Erkrankungen, Gesundheitsberichtserstattung des Bundes, Heft 51. Zuletzt abgerufen am 09.04.2012, [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/depression.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/depression.pdf?__blob=publicationFile)
- 193 RKI (2010b). Robert Koch Institut: Psychotherapeutische Versorgung, Gesundheitsberichtserstattung des Bundes, Heft 41. Zuletzt abgerufen am 28.08.2017, [https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/Psychotherapeutische\\_Versorgung.pdf?\\_\\_blob=publicationFile](https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Gesundheitsberichterstattung/GBEDownloadsT/Psychotherapeutische_Versorgung.pdf?__blob=publicationFile)
- 194 Roick C (2009). Bedeutung und Einsatzmöglichkeiten von Qualitätsindikatoren aus Sicht des AOK-Bundesverbandes. In Gaebel W, Spießl H, Becker T (Eds.), Routinedaten in der Psychiatrie: Sektorenübergreifende Versorgungsforschung und Qualitätssicherung. Steinkopff. 77-86
- 195 Rosemann T, Backenstrass M, Joest K, Rosemann A, Szecsenyi J, Laux G (2007). Predictors of depression in a sample of 1,021 primary care patients with osteoarthritis. *Arthritis & Rheumatism*. 57(3): 415-22
- 196 Rothgang H, Müller R (2015). Potentiale von Routinedaten. In Trittin C (Ed.), Versorgungsforschung zwischen Routinedaten, Qualitätssicherung und Patientenorientierung. In GEK B (Series Ed.) Schriftenreihe zur Gesundheitsanalyse. Siegburg: Asgard Vol. 35. 15-26
- 197 Rucci P, Frank E, Calugi S, Miniati M, Benvenuti A, Wallace M, Fagiolini A, Maggi L, Kupfer DJ, Cassano GB (2011). Incidence and predictors of relapse during continuation treatment of major depression with SSRI, interpersonal psychotherapy, or their combination. *Depression and Anxiety*. 28(11): 955-62
- 198 Salize HJ, Stamm K, Schubert M, Bergmann F, Härter M, Berger M, Gaebel W, Schneider F (2004). Behandlungskosten von Patienten mit Depressionsdiagnose in haus- und fachärztlicher Versorgung in Deutschland. *Psychiatrische Praxis*. 31(3): 147-56
- 199 Schaefer T, Christian G, Busse R (2014). Health services research. In Ahrens W, Pigeot I (Eds.), *Handbook of epidemiology*. 2 ed.: Springer. 837-902
- 200 Schaffer A, Mamdani M, Levitt A, Herrmann N (2006). Effect of antidepressant use on admissions to hospital among elderly bipolar patients. *International Journal of Geriatric Psychiatry*. 21(3): 275-80
- 201 Schmacke N (2004). Versorgungsforschung-auf dem Weg zu einer Theorie der „letzten Meile“. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement*. 9(03): 167-71
- 202 Schmacke N (2007). Versorgungsforschung: Hoffnungsträger oder Modernismus? *Gesundheit und Gesellschaft Wissenschaft (GGW)*. 7(1): 7-13
- 203 Schneeweiss S (2010). A basic study design for expedited safety signal evaluation based on electronic healthcare data. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 19(8): 858-68
- 204 Schneeweiss S, Avorn J (2005). A review of uses of health care utilization databases for epidemiologic research on therapeutics. *Journal of Clinical Epidemiology*. 58(4): 323-37
- 205 Schneeweiss S, Patrick AR, Solomon DH, Dormuth CR, Miller M, Mehta J, Lee JC, Wang PS (2010a). Comparative safety of antidepressant agents for children and adolescents regarding suicidal acts. *Pediatrics*. 125(5): 876-88
- 206 Schneeweiss S, Patrick AR, Solomon DH, Mehta J, Dormuth C, Miller M, Lee JC, Wang PS (2010b). Variation in the risk of suicide attempts and completed suicides by antidepressant agent

- in adults: a propensity score-adjusted analysis of 9 years' data. *Archives of General Psychiatry*. 67(5): 497-506
- 207 Schneeweiss S, Patrick AR, Stürmer T, Brookhart MA, Avorn J, Maclure M, Rothman KJ, Glynn RJ (2007). Increasing levels of restriction in pharmacoepidemiologic database studies of elderly and comparison with randomized trial results. *Medical Care*. 45(10 Suppl 2): S131-S42
- 208 Schneider F, Kratz S, Bermejo I, Menke R, Mulert C, Hegerl U, Berger M, Gaebel W, Harter M (2004). Insufficient depression treatment in outpatient settings. *Ger Med Sci*. 2: Doc01
- 209 Schöffski O, von der Schulenburg JMG (2011). *Gesundheitsökonomische Evaluationen*: Springer Berlin Heidelberg
- 210 Schomerus G, Appel K, Meffert PJ, Luppä M, Andersen RM, Grabe HJ, Baumeister SE (2013). Personality-related factors as predictors of help-seeking for depression: a population-based study applying the Behavioral Model of Health Services Use. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*. 48(11): 1809-17
- 211 Schrappe M, Pfaff H (2016). [Health services Research Faces New Challenges: Consequences for Definition and Concept]. *Gesundheitswesen*. 78(11): 689-94
- 212 Schreyoegg J, Stargardt T (2012). Gesundheitsökonomische Evaluation auf Grundlage von GKV Routinedaten. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 55(5): 668-76
- 213 Schubert I, Ihle P, Köster I (2010a). [Internal confirmation of diagnoses in routine statutory health insurance data: concept with examples and case definitions]. *Gesundheitswesen*. 72(6): 316-22
- 214 Schubert I, Ihle P, Köster I (2010b). Interne Validierung von Diagnosen in GKV-Routinedaten: Konzeption mit Beispielen und Falldefinition. *Gesundheitswesen*. 72(6): 316-22
- 215 Schwartz F-W, Busse R (2003). Denken in Zusammenhängen: Gesundheitssystemforschung. In Schwartz F-W, Badura B, Busse R, Leidl R, Raspe J, Siegrist J, Walter U (Eds.), *Das Public Health Buch, Gesundheit und Gesundheitswesen, Gesundheit fördern - Krankheit verhindern*. 2 ed., München: Urban & Fischer. 516-48
- 216 Scott I, Campbell D (2002). Health services research: what is it and what does it offer? *Internal Medicine Journal*. 32(3): 91-9
- 217 Seemüller F, Meier S, Obermeier M, Musil R, Bauer M, Adli M, Kronmüller K, Holsboer F, Brieger P, Laux G, Bender W, Heuser I, Zeiler J, Gaebel W, Riedel M, Falkai P, Möller HJ (2014). Three-Year long-term outcome of 458 naturalistically treated inpatients with major depressive episode: severe relapse rates and risk factors. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*. 264(7): 567-75
- 218 Seemüller F, Obermeier M, Schennach R, Bauer M, Adli M, Brieger P, Laux G, Riedel M, Falkai P, Möller HJ (2016). Stability of remission rates in a 3-year follow-up of naturalistic treated depressed inpatients. *BMC Psychiatry*. 16: 153
- 219 Seidl A, Danner M, Wagner CJ, Sandmann FG, Sroczynski G, Stürzlinger H, Zsifkovits J, Schwalm A, Lhachimi SK, Siebert U, Gerber-Grote A (2018). Estimation of Input Costs for a Markov Model in a German Health Economic Evaluation of Newer Antidepressants. *MDM Policy & Practice*. 3(1): 1-11
- 220 Silverstone PH, von Studnitz E (2003). Defining anxious depression: going beyond comorbidity. *Canadian Journal of Psychiatry*. 48(10): 675-80

- 221 Simon GE, Von Korff M, Rutter CM, Peterson DA (2001). Treatment process and outcomes for managed care patients receiving new antidepressant prescriptions from psychiatrists and primary care physicians. *Archives of General Psychiatry*. 58(4): 395-401
- 222 Simon GE, VonKorff M, Barlow W (1995). Health care costs of primary care patients with recognized depression. *Archives of General Psychiatry*. 52(10): 850-6
- 223 Simons AD, Murphy GE, Levine JL, Wetzel RD (1986). Cognitive therapy and pharmacotherapy for depression. Sustained improvement over one year. *Archives of General Psychiatry*. 43(1): 43-8
- 224 Simpson HB, Nee JC, Endicott J (1997). First-episode major depression. Few sex differences in course. *Archives of General Psychiatry*. 54(7): 633-9
- 225 Sitta P, Brand <sup>2</sup> S, Schneider <sup>2</sup> F, Gaebel <sup>3</sup> W, Berger M, Wolfersdorf M, Härter M (2005). Qualitätsindikatoren in der Praxis. *Nervenheilkunde*. 24(5): 388
- 226 Slaughter ME, Farris C, Singer MI, Smyth KA, Singer ME (2017). Using Claims Data to Examine Hospital Readmission Risk in Patients With Schizophrenia and Comorbid Marijuana Use Disorders. *J Stud Alcohol Drugs*. 78(2): 278-86
- 227 Solomon DA, Keller MB, Leon AC, Mueller TI, Shea MT, Warshaw M, Maser JD, Coryell W, Endicott J (1997). Recovery from major depression. A 10-year prospective follow-up across multiple episodes. *Archives of General Psychiatry*. 54(11): 1001-6
- 228 Spengler A (2003). Psychiatrische Institutsambulanzen. *Der Nervenarzt*. 74(5): 476-80
- 229 Spettell CM, Wall TC, Allison J, Calhoun J, Kobylinski R, Fargason R, Kiefe CI (2003). Identifying Physician-Recognized Depression from Administrative Data: Consequences for Quality Measurement. *Health Services Research*. 38(4): 1081-102
- 230 Spießl H (2009). Von der BADO zum sektorenübergreifenden Datenset. In Gaebel W, Spießl H, Becker T (Eds.), *Routinedaten in der Psychiatrie: Sektorenübergreifende Versorgungsforschung und Qualitätssicherung*. Steinkopff. 1-6
- 231 Spijker J, Bijl RV, de Graaf R, Nolen WA (2001). Care utilization and outcome of DSM-III-R major depression in the general population. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 104(1): 19-24
- 232 Spijker J, de Graaf R, Bijl RV, Beekman AT, Ormel J, Nolen WA (2002). Duration of major depressive episodes in the general population: results from The Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *British Journal of Psychiatry*. 181: 208-13
- 233 Spijker J, de Graaf R, Bijl RV, Beekman AT, Ormel J, Nolen WA (2004). Determinants of persistence of major depressive episodes in the general population. Results from the Netherlands Mental Health Survey and Incidence Study (NEMESIS). *Journal of Affective Disorders*. 81(3): 231-40
- 234 Stamm K, Salize HJ, Harter M, Brand S, Sitta P, Berger M, Gaebel W, Schneider F (2007). Ressourcenverbrauch stationärer Episoden bei depressiven Störungen. *Nervenarzt*. 78(6): 665-71
- 235 Statistisches-Bundesamt (2010). Krankheitskosten in Mio. € für Deutschland 2008. Zuletzt abgerufen am 11.11.2010, [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de)
- 236 Steinert C, Hofmann M, Kruse J, Leichsenring F (2014a). The prospective long-term course of adult depression in general practice and the community. A systematic literature review. *Journal of Affective Disorders*. 152-154: 65-75

- 237 Steinert C, Hofmann M, Kruse J, Leichsenring F (2014b). Relapse rates after psychotherapy for depression - stable long-term effects? A meta-analysis. *Journal of Affective Disorders*. 168: 107-18
- 238 Stock S, Danner M (2014). [Does the elicitation of stakeholder attitudes and preferences add valuable information to small-area analyses? A health policy perspective]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 57(2): 188-96
- 239 Stock SA, Redaelli M, Wendland G, Civello D, Lauterbach KW (2006). Diabetes-prevalence and cost of illness in Germany: a study evaluating data from the statutory health insurance in Germany. *Diabetic Medicine*. 23(3): 299-305
- 240 Stock SA, Stollenwerk B, Redaelli M, Civello D, Lauterbach KW (2008). Sex differences in treatment patterns of six chronic diseases: an analysis from the German statutory health insurance. *Journal of Women's Health*. 17(3): 343-54
- 241 Stoppe G, Bramesfeld A, Schwartz F-W (2006). *Volkskrankheit Depression? Bestandsaufnahme und Perspektiven*. Heidelberg: Springer
- 242 Sullivan LE, Fiellin DA, O'Connor PG (2005). The prevalence and impact of alcohol problems in major depression: a systematic review. *American Journal of Medicine*. 118(4): 330-41
- 243 SVR (2001). Sachverständigenrat für die konzertierte Aktion im Gesundheitswesen: Gutachten 2000/2001, ausführliche Zusammenfassung: Bedarfsgerechtigkeit und Wirtschaftlichkeit, Band III: Über-, Unter- und Fehlversorgung. Zuletzt abgerufen am 27.10.2017, [http://www.svr-gesundheit.de/fileadmin/user\\_upload/Gutachten/2000-2001/Kurz-f-de-01.pdf](http://www.svr-gesundheit.de/fileadmin/user_upload/Gutachten/2000-2001/Kurz-f-de-01.pdf)
- 244 Swart E (2017). STROSA ergänzt RECORD um spezifisch deutsche Rahmenbedingungen. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*. 120: 69-70
- 245 Swart E, Bitzer EM, Gothe H, Harling M, Hoffmann F, Horenkamp-Sonntag D, Maier B, March S, Petzold T, Rohrig R, Rommel A, Schink T, Wagner C, Wobbe S, Schmitt J (2016). A Consensus German Reporting Standard for Secondary Data Analyses, Version 2 (STROSA-STANDARDisierte BerichtsROUTine für SekundärdatenAnalysen). *Gesundheitswesen*. 78(S 01): e145-e60
- 246 Swart E, Heller G (2007). Nutzung und Bedeutung von (GKV-)Routinedaten für die Versorgungsforschung. In Janßen C, Borgetto B, Heller G (Eds.). *Medizinsoziologische Versorgungsforschung - Theoretische Ansätze, Methoden, Instrumente und empirische Befunde*. Weinheim/München: Juventa 93-112
- 247 Swart E, Ihle P (2012). Epidemiologische Studien auf Basis von Sekundärdaten. Paper presented at the Public Health Forum
- 248 Swart E, Ihle P, Gothe H, Matusiewicz D (2014). *Routinedaten im Gesundheitswesen: Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methoden und Perspektiven*: Huber Hans
- 249 Swindle R, Lukas CV, Meyer DA, Barnett PG, Hendricks AM (1999). Cost analysis in the Department of Veterans Affairs: consensus and future directions. *Medical Care*. 37(4 Suppl Va): AS3-AS8
- 250 Tan SS, Rutten FF, van Ineveld BM, Redekop WK, Hakkaart-van Roijen L (2009). Comparing methodologies for the cost estimation of hospital services. *European Journal of Health Economics*. 10(1): 39-45

- 251 Techniker-Krankenkasse (2015). Depressionsatlas - Auswertungen zu Arbeitsunfähigkeit und Arzneiverordnungen. Zuletzt abgerufen am 04.07.2016, [https://www.tk.de/centaurus/servlet/contentblob/696244/Datei/139131/Depressionsatlas\\_2015.pdf](https://www.tk.de/centaurus/servlet/contentblob/696244/Datei/139131/Depressionsatlas_2015.pdf)
- 252 Tiemeier H, van Dijck W, Hofman A, Witteman JC, Stijnen T, Breteler MM (2004). Relationship between atherosclerosis and late-life depression: the Rotterdam Study. *Archives of General Psychiatry*. 61(4): 369-76
- 253 Townsend L, Walkup JT, Crystal S, Olfson M (2012). A systematic review of validated methods for identifying depression using administrative data. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 21(S1): 163-73
- 254 Trautmann S, Beesdo-Baum K (2017). The Treatment of Depression in Primary Care. *Deutsches Arzteblatt international*. 114(43): 721-28
- 255 Ufer M, Meyer SA, Junge O, Selke G, Volz HP, Hedderich J, Gleiter CH (2007). Patterns and prevalence of antidepressant drug use in the German state of Baden-Wuerttemberg: a prescription-based analysis. *Pharmacoepidemiology and drug safety*. 16(10): 1153-60
- 256 van den Bussche H, Schön G, Kolonko T, Hansen H, Wegscheider K, Glaeske G, Koller D (2011). Patterns of ambulatory medical care utilization in elderly patients with special reference to chronic diseases and multimorbidity-Results from a claims data based observational study in Germany. *BMC Geriatrics*. 11(1): 54
- 257 van Weel-Baumgarten EM, Schers HJ, van den Bosch WJ, van den Hoogen HJ, Zitman FG (2000b). Long-term follow-up of depression among patients in the community and in family practice settings. A systematic review. *Journal of Family Practice*. 49(12): 1113-20
- 258 van Weel-Baumgarten EM, van den Bosch WJ, Hekster YA, van den Hoogen HJ, Zitman FG (2000a). Treatment of depression related to recurrence: 10-year follow-up in general practice. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*. 25(1): 61-6
- 259 Viinamaki H, Haatainen K, Honkalampi K, Tanskanen A, Koivumaa-Honkanen H, Antikainen R, Valkonen-Korhonen M, Hintikka J (2006). Which factors are important predictors of non-recovery from major depression? A 2-year prospective observational study. *Nordic Journal of Psychiatry*. 60(5): 410-6
- 260 Vittengl JR, Clark LA, Dunn TW, Jarrett RB (2007). Reducing relapse and recurrence in unipolar depression: a comparative meta-analysis of cognitive-behavioral therapy's effects. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 75(3): 475-88
- 261 Vogt V, Koller D, Sundmacher L (2016). Continuity of care in the ambulatory sector and hospital admissions among patients with heart failure in Germany. *European Journal of Public Health*. 26(4): 555-61
- 262 von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP (2007a). The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *The Lancet*. 370(9596): 1453-57
- 263 von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gøtzsche PC, Vandenbroucke JP, Initiative S (2007b). The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting observational studies. *Epidemiology*. 18(6): 800-4
- 264 von Wolff A, Meister R, Harter M, Kriston L (2015). Treatment patterns in inpatient depression care. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*. 25(1): 55-67

- 265 Wagner C (2014). Die Population unter Risiko bei Praevalenz- und Inzidenzschätzungen - Nennerkonzepte. In Swart E, Ihle P, Gothe H, Matusiewicz D (Eds.), Routinedaten im Gesundheitswesen: Handbuch Sekundärdatenanalyse: Grundlagen, Methoden und Perspektiven. 2 ed., Bern: Hans Huber. 424-32
- 266 Wagner C, Müller D, Stock S (2013). Vortrag: Behandlungsdauer mit Antidepressiva - eine Längsschnittanalyse. Paper presented at the AGENS Methodenworkshop 07.03.2013, Berlin, Zentralinstitut der Kassenärztlichen Bundesvereinigung
- 267 Wagner CJ, Metzger FG, Sievers C, Marschall U, L'hoest H, Stollenwerk B, Stock S (2016). Depression-related treatment and costs in Germany: Do they change with comorbidity? A claims data analysis. *Journal of Affective Disorders*. 193: 257-66
- 268 Wagner G, Icks A, Redaelli M, Albers B, Abholz HH (2014). Assoziation von Diabetes Typ 2 und Depressivität. *Deutsche Medizinische Wochenschrift*. 139(08): 369-74
- 269 Wang PS, Lane M, Olfson M, Pincus HA, Wells KB, Kessler RC (2005). Twelve-month use of mental health services in the United States: results from the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*. 62(6): 629-40
- 270 Weinmann S (2009). Routinedaten und Versorgungsleitlinien. In Gaebel W, Spießl H, Becker T (Eds.). *Routinedaten in der Psychiatrie - Sektorenübergreifende Versorgungsforschung und Qualitätssicherung*. Heidelberg: Steinkopff Verlag 58-69
- 271 Weinmann S, Becker T (2009). *Qualitätsindikatoren für die Integrierte Versorgung von Menschen mit Schizophrenie*: Psychiatrie-Verlag
- 272 WHO (2012). Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. Oslo
- 273 WiDO (2014). Wissenschaftliches Institut der Ortskrankenkassen: Versorgungsreport 2013/2014, Schwerpunkt Depression. Stuttgart: Schattauer
- 274 WiDO (2017). QSR-Verfahren - Indikatorenhandbuch - für Leistungsbereiche mit Berichterstattung im AOK-Krankenhausnavigator - Verfahrensjahr 2017. QSR Qualitätssicherung mit Routinedaten. Zuletzt abgerufen am 24.04.2018, [http://www.qualitaetssicherung-mit-routinedaten.de/imperia/md/qsr/methoden/wido\\_qsr\\_indikatorenhandbuch\\_mit\\_bericht\\_2017.pdf](http://www.qualitaetssicherung-mit-routinedaten.de/imperia/md/qsr/methoden/wido_qsr_indikatorenhandbuch_mit_bericht_2017.pdf)
- 275 Wiegand HF, Sievers C, Schillinger M, Godemann F (2016). Major depression treatment in Germany-descriptive analysis of health insurance fund routine data and assessment of guideline-adherence. *Journal of Affective Disorders*. 189: 246-53
- 276 Wilchesky M, Tamblyn RM, Huang A (2004). Validation of diagnostic codes within medical services claims. *Journal of Clinical Epidemiology*. 57(2): 131-41
- 277 Windeler J (2008). External Validity. *Zeitschrift für Evidenz, Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen*. 102(4): 253-59
- 278 Wingert TD, Kralewski JE, Lindquist TJ, Knutson DJ (1995). Constructing episodes of care from encounter and claims data: some methodological issues. *Inquiry*: 430-43
- 279 Winokur G, Coryell W, Keller M, Endicott J, Akiskal H (1993). A prospective follow-up of patients with bipolar and primary unipolar affective disorder. *Archives of General Psychiatry*. 50(6): 457-65
- 280 Wittchen H-U, Jacobi F (2005). Size and burden of mental disorders in Europe: a critical review and appraisal of 27 studies. *European Neuropsychopharmacology*. 15(4): 357-76

- 281 Wittchen H-U, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jonsson B, Olesen J, Allgulander C, Alonso J, Faravelli C, Fratiglioni L, Jennum P, Lieb R, Maercker A, van Os J, Preisig M, Salvador-Carulla L, Simon R, Steinhausen HC (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology*. 21(9): 655-79
- 282 Wittchen H-U, Jacobi F, Schwartz F-W (2006). Epidemiologie. In Stoppe G, Bramesfeld A (Eds.), *Volkskrankheit Depression? - Bestandsaufnahme und Perspektiven*. Wissenschaftliche Reihe der GEK ed., Heidelberg: Springer. 15-37
- 283 Wittchen H-U, Schuster P, Pfister H, Müller N, Storz S, Isensee B (1999). Depressionen in der Allgemeinbevölkerung–schlecht erkannt und selten behandelt. *Nervenheilkunde*. 18(4): 202-09
- 284 Wittchen H-U, Uhmann S (2010). The timing of depression: an epidemiological perspective. *Medicographia*. 32: 115-25
- 285 Wittchen HU (1996). Critical issues in the evaluation of comorbidity of psychiatric disorders. *British Journal of Psychiatry*. Supplement(30): 9-16
- 286 Wu E, Greenberg P, Yang E, Yu A, Ben-Hamadi R, Erder MH (2008). Comparison of treatment persistence, hospital utilization and costs among major depressive disorder geriatric patients treated with escitalopram versus other SSRI/SNRI antidepressants. *Current Medical Research & Opinion*. 24(10): 2805-13
- 287 Zeidler J, Lange A, Braun S, Linder R, Engel S, Verheyen F, Graf von der Schulenburg JM (2013). [Calculation of disease-related costs in claims data analyses with the example of attention-deficit hyperactivity disorder. Comparison of methods]. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 56(3): 430-8
- 288 Zeidler J, Slawik L, Fleischmann J, Greiner W (2012). The costs of schizophrenia and predictors of hospitalisation from the statutory health insurance perspective. *Health Econ Rev*. 2(1): 9
- 289 Zerth J, Akmaz BL, Domdey A (2011). Die Rolle der Arzneimittelkosten in der Depressionsbehandlung aus Sicht deutscher Krankenkassen. *Psychopharmakotherapie*. 18(1): 27-33
- 290 Zobel I, Kech S, van Calker D, Dykieriek P, Berger M, Schneibel R, Schramm E (2011). Long-term effect of combined interpersonal psychotherapy and pharmacotherapy in a randomized trial of depressed patients. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 123(4): 276-82



## 7 Vorabveröffentlichungen von Teilergebnissen

Folgende Teilergebnisse dieser Dissertationsschrift wurden im Einvernehmen mit der Betreuerin Prof. Stephanie Stock vorab mit der Affiliation IGKE Uniklinik Köln veröffentlicht:

Christoph Wagner, Dirk Müller, Guido Büscher, Lisa Borsi, Christoph Sievers, Stephanie Stock (2013): Bottom up cost analysis of major depression care in Germany: Using claims data to assess the influence of disease severity and mental comorbidity, 5. Jahrestagung der *Deutschen Gesellschaft für Gesundheitsökonomie*, Essen, 11.-12.03.2013, Abstract Band, Session psychische Gesundheit, Vortrag 3.8, [http://file.dggoe.de/jahrestagung\\_2013/Tagungsprogramm.pdf](http://file.dggoe.de/jahrestagung_2013/Tagungsprogramm.pdf)

Christoph Wagner, Dirk Müller, Ursula Marschall, Stephanie Stock (2013): Behandlungsdauer und Rückfall bei unipolarer Depression im Vierjahreszeitraum, 12. *Deutscher Kongress für Versorgungsforschung*, Berlin, 23.-25.10.2013, Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2013, DocKV12-308, <http://dx.doi.org/10.3205/13dkvf137>

Christoph Wagner, Charalabos-Markos Dintsios, Florian Gerhard Metzger, Helmut L'hoest, Ursula Marschall, Björn Stollenwerk, Stephanie Stock (2016): Long-term persistence of depression treatment in Germany and associated factors - A four year cohort study using claims data, 15. *Deutscher Kongress für Versorgungsforschung*. Berlin, 05.-07.10.2016. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House; 2016, DocP148, <http://dx.doi.org/10.3205/16dkvf208>

## 8 Anhang: Abbildungs- und Tabellenverzeichnis

Abbildung 1: Sozialdaten und das systemtheoretische Modell des Versorgungssystems .....	10
Abbildung 2: Matrix der Messgenauigkeit und der Methoden der Kostenbestimmung .....	13
Abbildung 3: Erkrankungsphasen und Behandlungsabschnitte einer depressiven Episode.....	19
Abbildung 4: Verlaufsformen der Depression .....	19
Figure 1: Selection of study population and costing algorithm.....	27
Figure 2: Depression-related costs and depression-related treatment.....	33
Figure 3: Selection of study population.....	46
Figure 4: Classifying categories (a-c) and combinations (d1-d19) of depression treatment (study population, 16 quarters).....	48
Figure 5: Comparison of survey results.....	59
Figure 6: Quarterly distribution of time to first discontinuation (supporting information).....	65
Table 1: Patient characteristics and distribution of stepped depression-related treatment.....	32
Table 2: Factors associated with depression-related costs in a generalised linear Model.....	36
Table 3: ICD-10 diagnosis codes of morbidity groups (supplementary material) .....	42
Table 4: Baseline patient characteristics .....	53
Table 5: Univariate analysis of longterm depression treatment (study population) .....	54
Table 6: Logistic regression models for longterm-DTPQ-persistence/nonrecurrence (subgroup).....	56
Table 7: Outpatient physician service codes (supporting information) .....	66

## **9 Lebenslauf**

Mein Lebenslauf wird aus Gründen des Datenschutzes in der elektronischen Fassung meiner Arbeit nicht veröffentlicht.