

Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement

Herausgeber

R. Rychlik, Burscheid (federführend)
V. Amelung, Hannover/Berlin
D. Conen, Aarau
E. Erdmann, Köln
H. K. Selbmann, Tübingen
C. Straub, Hamburg
V. Ulrich, Bayreuth
P. Wigge, Münster
E. Wille, Mannheim

Redaktion

S. Klein, Hamburg

Unter Mitarbeit von

J. G. Gostomzyk, Augsburg
W. Kirch, Dresden
T. Kriedel, Dortmund
V. Leienbach, Köln
R. Leidl, München
G. Marckmann, Tübingen
N. Schmacke, Bremen
O. Schöffski, Nürnberg
J.-M. v. d. Schulenburg, Hannover
E.-F. Stange, Stuttgart
H. Strehlau-Schwoll, Berlin
T. Volmer, Münster
C.-W. Wallesch, Magdeburg
J. Wasem, Essen

Offizielles Organ des Bundesverbands
Managed Care e.V.

Offizielles Organ der Deutschen Gesell-
schaft für Gesundheitsökonomie e.V.

Verlag

Georg Thieme Verlag KG
Rüdigerstraße 14
70469 Stuttgart
www.thieme.de
www.thieme.de/fz/gesqm
www.thieme-connect.de/ejournals

Frühzeitige gesundheitsökonomische Evaluation von Innovationen am Beispiel der peripheren Hirnstimulation bei der Behandlung des Morbus Parkinson

Innovative therapy of peripheral brain stimulation in the treatment of Parkinson's disease – an early pharmacoeconomic evaluation

Autoren

K. Schmidt¹, R. Rychlik², J. Köberlein², P. Kiencke²

Institute

¹ Experimentelle Medizin Universität Tübingen

² Institut für Empirische Gesundheitsökonomie Burscheid/Ruhr-Universität Bochum

Schlüsselwörter

- Innovation
- gesundheitsökon. Evaluation
- Morbus Parkinson

Key words

- innovation
- health economic evaluation
- Parkinson's disease

Zusammenfassung

Die Implementierung von Innovationen in die tägliche Praxis wird zum einen durch Fragen und Diskussionen nach ihrer Finanzierung begleitet, geht zum anderen jedoch auch mit der großen Chance einher, die Versorgungslandschaft ein Stück weit kosteneffektiver zu gestalten. Daher sollte eine frühzeitige Evaluation von Innovationen hinsichtlich ihrer Kosten und des Nutzens angestrebt werden, um Verbesserungspotenziale quantifizieren zu können. Am Beispiel der peripheren Hirnstimulation bei der Behandlung des Morbus Parkinson wird ein innovativer Therapieansatz frühzeitig auf seine Wirtschaftlichkeit untersucht. Ausgewertet wurden hierfür 214 Fragebögen, die sowohl von bereits mit der peripheren Hirnstimulation behandelten Patienten (n=136) als auch von unbehandelten Patienten (n=78) im Vorfeld beantwortet worden waren. Inhalte des Fragebogens waren unter anderem der Schweregrad der Parkinsonsymptomatik, das Alter, Geschlecht, die Dauer der Erkrankung und die tägliche Dosis an Arzneimitteln zur Behandlung der Symptomatik des Morbus Parkinson. Mithilfe einer multivariaten Regressionsanalyse wurden die direkten Tagestherapiekosten basierend auf der tatsächlich eingenommenen Tagesdosis von Parkinsonmedikamenten der behandelten und unbehandelten Gruppe verglichen. Die direkten Tagestherapiekosten für Arzneimittel lagen bei der behandelten Gruppe (Therapiegruppe) unadjustiert im Durchschnitt mit 10,62 € (SD=12,35) um 5,67 € (p<0,01) unter denen der unbehandelten (Kontrollgruppe), deren Tagestherapiekosten bei 16,29 € (SD=21,93) lagen. Die Adjustierung erfolgte schließlich durch Regression der Tagestherapiekosten auf das Alter des Patienten, die Dauer der Einnahme der Arzneimittel und die Gruppenzugehörigkeit. Der Zusammenhang zwischen Tagestherapiekosten und den genannten Varia-

Abstract

The financial aspects of implementing new innovations in daily practice have to be considered carefully, however, the opportunity for a more cost effective provision of medical care should not be neglected. To enable quantification of the upgrading potential, early evaluation of the cost-benefit relation should be conducted. By way of example, the innovative therapy of peripheral brain stimulation in the treatment of Parkinson's disease was evaluated regarding its economic efficiency. Altogether 214 questionnaires were analysed, of which n=136 were completed by patients who have been treated with a peripheral brain stimulation therapy and n=78 by untreated patients. The questionnaire enquired about severity of the symptoms associated with the Parkinson's disease, age, gender/sex, duration of the disease, and daily drug intake for treating the symptoms of the Parkinson's disease. The direct daily therapy costs, based on the actual administered daily dosage of the treated and untreated groups, were compared by means of a multivariate regression analysis. Unadjusted, the direct daily therapy costs for the treated group were on average 5.67 € less than the costs for the untreated group (10.62 € (SD=12.35) versus 16.29 € (SD=21.93)). Adjustments by means of regression of the daily therapy costs were made considering age, duration of drug intake and the groups (treated or untreated with peripheral brain stimulation). An exponential correlation was found between the daily therapy costs and the respective variables. The difference between the therapy and control groups with increase in daily therapy costs and duration of drug intake was significant. Due to the exponential nature of the correlation, the flexibility of the control group's daily therapy costs was calculated with a 1 % variance in the

Bibliografie

DOI 10.1055/s-0028-1109448
Gesundh ökon Qual manag
2009; 14: 204–212 © Georg
Thieme Verlag KG Stuttgart ·
New York · ISSN 1432-2625

Korrespondenzadresse

Dr. Juliane Köberlein
Institut für Empirische Gesund-
heitsökonomie
Am Ziegelfeld 28
51399 Burscheid
juliane.koeberlein@ifeg.de

blen ist exponentiell. Zwischen Therapie- und Kontrollgruppe ergab sich ein signifikanter Unterschied im Anstieg der Tagestherapiekosten mit der Dauer der Einnahme. Aufgrund des exponentiellen Zusammenhangs wurden die Elastizitäten der Tagestherapiekosten auf eine 1%ige Veränderung der Einnahmedauer ermittelt. Die ermittelten Tagestherapiekosten der Kontrollgruppe wuchsen mit einer 1%igen Erhöhung der Einnahmedauer um 15% mehr als die der Therapiegruppe. Die periphere Hirnstimulation zur Therapie des Morbus Parkinson könnte somit ein signifikantes Einsparpotenzial in den Arzneimittelkosten aufweisen.

Einleitung

Aufgrund kontinuierlich steigender finanzieller Belastungen der gesetzlichen Krankenkassen (GKV) werden öffentliche Diskussionen zu medizinischen Innovationen stets durch die Frage nach der Finanzierung bestimmt und diese als eine der wesentlichen Ursachen eines langfristigen Kostenanstiegs in der medizinischen Versorgung angesehen. Doch führen Berechnungen künftiger Kosteneffekte zu unterschiedlichen Ergebnissen, sodass weiterhin umstritten bleibt, ob sich durch die verstärkte Einführung medizinischer Innovationen in die medizinische Versorgung in den nächsten Jahren die befürchteten Finanzierungsprobleme im vollen Umfang einstellen. Möglichen Finanzierungsproblemen stehen die großen Chancen gegenüber, die der medizinische Fortschritt für eine kosteneffektive Gestaltung der Versorgungslandschaft auf der finanziellen Ebene und für die Minderung individuellen Leids, d.h. Verbesserung der Lebensqualität auf Patientenebene bietet [1].

Die Gesellschaft für Versicherungswissenschaft und -gestaltung e.V. (GVG) führt in ihrer Stellungnahme zu den „Auswirkungen des medizinisch-technischen Fortschritts“ [1] die kontroversen Diskussionen über Innovation, medizinisch-technischen Fortschritt und therapeutischen Fortschritt auf begriffliche Unschärfen in Verbindung mit vielfältigen Vorurteilen zurück. So sollte der Begriff Innovation zunächst nur eine „Neuerung zum Zeitpunkt ihres Markteintritts“ bezeichnen und „keinerlei positive oder negative Wertung“ [1] enthalten.

Es bleibt somit in erster Instanz offen, ob eine Innovation medizinisch-technischen Fortschritt verkörpert und dieser wiederum therapeutischen (Patienten-)Nutzen stiftet. Der Begriff „therapeutischer Fortschritt“ bezeichnet gemäß den Ausführungen der GVG „eine Teilmenge des medizinisch-technischen Fortschritts, die diejenigen Innovationen einschließt, die den Patientennutzen erhöhen“. Analog hierzu wird in der Stellungnahme zwischen Produkt- und Prozessinnovation unterschieden. Produktinnovationen sind Neuerungen, mit deren Hilfe das gesundheitliche Outcome des Patienten verbessert werden soll. Demgegenüber stehen die Prozessinnovationen, die „die Realisierung eines gegebenen Outcomes mit geringerem Ressourceneinsatz“ anstreben [1].

Aufgrund der öffentlichen Diskussionen zu Innovationen und deren Finanzierung bestehen auch bei der GVG die Forderungen, die Einführung und Verbreitung medizinischen Fortschritts stärker an eine Bewertung des Nutzens und der Kosten zu koppeln. Dabei würde eine solche Bewertung stets im Vergleich mit der besten bisher bestehenden Behandlungsalternative erfolgen, sofern eine solche existiert.

Seit dem Inkrafttreten des Gesundheitsmodernisierungsgesetzes im Jahr 2004 ist unter anderem eine Nutzenbewertung von Arz-

neimitteln durch das damals neu gegründete Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) vorgesehen. Im Rahmen des GKV-Wettbewerbsstärkungsgesetzes (GKV-WSG) wurde die Nutzenbewertung auf eine Kosten-Nutzen-Bewertung erweitert. In einem ersten Schritt soll stets zunächst bewertet werden, ob ein Zusatznutzen im Vergleich zu bestehenden Therapiealternativen vorliegt und erst danach würde die Abwägung zwischen Kosten und Nutzen vorgenommen werden [2].

Der Begriff des Nutzens spielt eine zentrale Rolle bei der Bewertung von Innovationen und schließt den im Sozialgesetzbuch verankerten Begriff der „medizinischen Notwendigkeit“ [3] ein, denn „die Einschätzung einer Innovation als notwendig kann nur auf der Grundlage eines erwarteten Nutzens erfolgen“ [1]. Grundsätzlich sollte eine frühzeitige Evaluation von Innovationen hinsichtlich ihrer Kosten und des Nutzens angestrebt werden, um verfügbare Verbesserungspotenziale quantifizieren zu können und so eine schnelle Implementierung zu erreichen. Ergebnisse, die bereits vor dem Markteintritt einer Innovation vorliegen, machen es dem Hersteller/Anbieter möglich, genügend Informationen für die Verhandlung mit den Kostenträgern oder zur Überzeugung potenzieller Nutzer des Produkts zu erhalten. Sie ermöglichen aber auch den Kostenträgern, zukünftige Budgetbe- und -entlastungen abschätzen zu können.

Eine frühzeitige Evaluation der Kosten kann beispielsweise im Rahmen von Budget-Impact Analysen erfolgen, welche die Möglichkeit bieten, die Bezahlbarkeit einer Innovation abzuschätzen. Sie verringern Unsicherheiten und erlauben es, den Einfluss eines neuen Produkts auf das Budget der Kostenträger abzubilden [4]. Diese erfordern jedoch ausreichend Kenntnisse über die Versorgung und die zugehörigen Prozesskosten. Am Beispiel der peripheren Hirnstimulation bei der Behandlung des Morbus Parkinson wird ein innovativer Therapieansatz frühzeitig auf seine Wirtschaftlichkeit untersucht. Im Rahmen einer retrospektiven Analyse von Patientendaten wurde erörtert, ob durch eine periphere Hirnstimulation der Einsatz von Arzneimitteln und somit deren Kosten reduziert werden kann, ohne dass die Patienten dadurch Einbußen in ihrer Lebensqualität bzw. eine Verschlechterung der Parkinsonsymptomatik erfahren.

Kennzeichnend für das Parkinsonsyndrom ist die Degeneration und damit der Verlust der dopaminproduzierenden (= dopaminergen) Neurone im Gehirn obligat in der Substantia nigra. Der Neurotransmitter Dopamin ist ein Botenstoff, der wesentlich für die Steuerung von Bewegungen verantwortlich ist. Die Ursachen für das Auftreten der Parkinson-Krankheit sowie die zugrunde liegenden molekularen Mechanismen des Zellsterbens sind bislang nicht vollständig geklärt. Die Symptome treten in der Regel zwischen dem 40. und 70. Lebensjahr auf. Die

Parkinson-Krankheit (Morbus Parkinson) ist eine langsam fortschreitende Erkrankung des Zentralnervensystems, bei dem insbesondere motorische Zentren betroffen sind. Typische Symptome des Morbus Parkinson sind Unbeweglichkeit (Akinese), Muskelsteifigkeit (Rigor) und Zittern (Tremor). Daneben leiden die Betroffenen häufig an psychischen und kognitiven Störungen. Das Parkinsonsyndrom ist eine der häufigsten neurologischen Erkrankungen. Die Prävalenzrate in Deutschland bezogen auf die Gesamtbevölkerung liegt bei 0,1–0,2%, bezogen auf die über 65-Jährigen sogar bei 1,8% [5]. Männer erkranken fast doppelt so häufig an der Parkinson-Krankheit wie Frauen. Die steigende Lebenserwartung in den Industrienationen wird in den kommenden Jahren zu einem dramatischen Anstieg der Patientenzahlen und den damit verbundenen Krankheitskosten führen.

Aktuelle Arzneimitteltherapien zielen auf die Verbesserung der Dopamin-Wirkung. Allerdings können sie die Symptome nur mittelfristig lindern und eine langsame Verschlechterung der Krankheit nicht verhindern. Die Forschung konzentriert sich derzeit auf die Suche nach dopaminsubstituierenden Substanzen oder Substanzen, die die Effizienz der dopaminergen Synapsen künstlich und damit nicht für die Dauer erhöhen. Die Parkinsonsche Erkrankung resultiert in einer immer stärkeren Symptomatik und einer lebenslangen Abhängigkeit von Arzneimitteln. Mit der Dauer der medikamentösen Therapie entsteht eine Resistenz gegenüber den Arzneimitteln, die den behandelnden Arzt zwingen, die Dosierung schrittweise zu erhöhen und später zusätzliche Arzneimittel zu verordnen. Hinzu kommen die teilweise erheblichen unerwünschten Arzneimittelwirkungen.

Als Therapieziele zur Behandlung des Parkinsonsyndroms gibt die Deutsche Gesellschaft für Neurologie in ihrer nationalen Behandlungsleitlinie folgende an [5]:

1. Erhaltung der Selbstständigkeit in den Aktivitäten des alltäglichen Lebens
2. Verhinderung/Verminderung der Pflegebedürftigkeit
3. Erhaltung der Selbstständigkeit in Familie und Gesellschaft (soziale Kompetenz)
4. Erhaltung der Berufsfähigkeit
5. Erhalt/Wiedergewinnen der gesundheitsbezogenen Lebensqualität
6. Vermeidung von sekundären orthopädischen und internistischen Begleiterkrankungen
7. Verhinderung von motorischen und nichtmotorischen Komplikationen
8. Vermeidung von dopaminergen Nebenwirkungen

Bislang kann die Situation für Patienten, Angehörige und die Ärzteschaft als nicht akzeptabel angesehen werden. Denn es ergeben sich neben den Aspekten des Leidens der Patienten und ihrer Angehörigen die bereits genannten Krankheitskosten. Die direkten Krankheitskosten setzen sich dabei fast ausschließlich aus den Kosten der medikamentösen Betreuung der Patienten zusammen. Aus gesundheitsökonomischer Sicht ist es somit erforderlich, die Therapie einerseits qualitätsgesichert und andererseits wirtschaftlich zu gestalten. Daher könnte jeder Ansatz einer Therapie, der mindestens die gleichen patientenrelevanten Effekte (effectiveness) [6] der bereits bestehenden Therapiemöglichkeiten und zudem noch ein Einsparungspotenzial bspw. im Sinne einer Reduktion der Behandlungsprozesskosten durch Substitution einer kostenintensiven durch eine weniger kostenintensive Komponente bietet, als Innovation angesehen werden.

Einen Ansatzpunkt, um Kosten im Behandlungsprozess des Morbus Parkinson zu reduzieren, bieten die Ausgaben für Arzneimittel. Diese bilden den zweitgrößten Kostenblock der bundesdeutschen Ausgaben für Gesundheit und weisen dem statistischen Bundesamt zufolge einen steten inflationsbereinigten Anstieg auf. Im Zeitraum 2001–2003 stiegen die Ausgaben für Arzneimittel von etwas mehr als 35 Mrd.€ auf 37,54 Mrd.€. Dies entspricht einem prozentualen Anstieg von 7,2% und einem jährlichen Wachstum von 2,36% (geometrisches Mittel). Im Vergleich dazu beträgt das mittlere Wachstum der gesamten Ausgaben für Gesundheit im betrachteten Zeitraum 1,7% [7].

Es muss hinzugefügt werden, dass die Arzneimitteltherapie generell Vorteile bietet, weil keine Operationen notwendig sind und die Produktion mit sinkenden Durchschnittskosten erhebliches Rationalisierungspotenzial aufweist [8]. Weiterhin muss darauf hingewiesen werden, dass die medikamentöse Therapie des Morbus Parkinson dem Patienten insbesondere im Hinblick auf die Symptomatik in den letzten Jahren eine große Hilfe war und auch in der Zukunft sein wird. Aus den Erkenntnissen der Neurobiologie allerdings scheint die Rechnung mit einer alleinigen medikamentösen Therapie nicht aufzugehen. Denn wie für andere Zellen des Körpers gilt auch für Nervenzellen und insbesondere für die dopaminergen Zellen, dass eine Entlastung durch eine exogene Gabe von Dopaminsubstituten zu einer schnelleren Degeneration dieser führt und eben den Krankheitsverlauf eher verschlechtert. Der Aspekt einer Plastizität des Nervensystems sollte deshalb mehr in den Mittelpunkt der Betrachtung der Veränderungen beim Parkinsonsyndrom und der Therapieansätze stehen. Die Betrachtung des Nervensystems als Ganzheit zahlreicher zusammenwirkender Neuronensysteme lässt auch die Möglichkeit offen, dass die dopaminergen Neurone nicht primär degenerieren, sondern sekundär aufgrund extremer Zustände des Gesamtsystems in besonderen Belastungssituationen als Folge mangelnden Impulses degenerieren und letztlich absterben [9]. Andererseits ist die Frage nicht geklärt, warum die Plastizität des Nervensystems zum Zeitpunkt des Ausbruchs der Krankheit zusammenbricht und ob es nicht Therapiemöglichkeiten gibt, die die Plastizität des Nervensystems wieder erhöhen und damit langfristig bessere Resultate liefern. Gefordert sind also neue Therapieansätze, die die Lebensqualität der Patienten längerfristig mit weniger Nebenwirkungen verbessern und gleichzeitig das deutsche Gesundheitswesen in seiner momentanen Kostenkrise zu entlasten helfen.

Die Implantatakupunktur nach Dr. med. Ulrich Werth wurde aus der Ohr-Implantat-Akupunktur entwickelt. Während die Ohrakupunktur mit wenigen kurzzeitig äußerlich gesetzten Akupunkturnadeln teils sehr häufige Sitzungen verlangt und bei Erkrankungen wie Parkinson nicht nachweislich wirksam ist, werden bei der Implantatakupunktur nach Dr. med. Ulrich Werth Titanspitzen implantiert, die bei ausgesprochen geringer Infektionsgefahr intensiver wirken könnten. Auch die Studie durch E. Teschmar (2003) zeigte diskrete Besserungen der Therapiegruppe [10]. Bei der Implantatakupunktur werden wesentlich höhere Zahlen von Titan-Ohrimplantaten verwendet, sodass die Habituation an den Reiz ausgeschlossen zu sein scheint. Die Implantatakupunktur geht von einer Aktivierung neurohumoraler Faktoren von subkutanen Rezeptoren des äußeren Ohres aus. Durch ihre Anwendung werden Hirnregionen im unterschiedlichen Maße stimuliert, sodass ein Gleichgewicht wiederhergestellt werden kann. Auf diese Weise

Tab. 1 Auflistung der Patienteneigenschaften.

Variable	Beschreibung	Kontrollgruppe (n = 78)		Therapiegruppe (n = 136)	
		Mittelwert	Standardabweichung	Mittelwert	Standardabweichung
GESCHL	Geschlecht 0 = Mann, 1 = Frau	0,31	(0,46)	0,34	(0,48)
ALTER	Alter der Patienten in Jahren	69,66	(7,59)	69,33	(7,42)
KÖPERG	Körpergewicht in kg	73,81	(10,87)	73,72	(13,48)
PARK DIA	Anzahl Monate seit Diagnosestellung	69,25	(59,78)	76,74	(61,05)
PARK MEDI	Anzahl Monate seit Beginn der Medikamenteneinnahme	64,97	(59,05)	69,33	(61,88)
HERZIN	Herzinsuffizienz 0 = nein, 1 = ja	0,12	(0,32)	0,18	(0,38)
RAT1	Punktzahl im Rating 1 (unwillkürliche Bewegungen) ¹	7,13	(3,34)	3,43	(3,12)
RAT2	Punktzahl im Rating 2 (allgemeine Parkinsonsymptomatik) ²	16,42	(6,01)	14,40	(6,01)
RAT3	Punktzahl im Rating 3 (Stimmung des Patienten)	4,17	(2,88)	3,82	(2,59)
AKU DAUER	Anzahl Monate seit Implantation	0,00	(0,00)	3,43	(1,85)
MEDI KOST	Kosten der Medikamente pro Tag in €	16,29	(21,53)	10,62	(12,36)

¹ Je höher die Punktzahl, desto weniger Überbeweglichkeitserscheinungen hat der Patient.

² Je höher die Punktzahl, desto stärker ist die Parkinsonsymptomatik ausgeprägt; bei Variablen mit binärer (0/1)-Ausprägung gibt der Mittelwert den Prozentanteil an.

können instabile Regelkreise – insbesondere im extrapyramidalen System – wieder stabil und die Dosierungen der Arzneimittel im Verlauf von Monaten reduziert werden.

Methodik und Patienten



Patienten

Um einen ersten Überblick über den Innovationscharakter der Methode zu erhalten, wurden 250 Patienten befragt, die an Morbus Parkinson litten. Nach dem ein Plausibilitätscheck der Fragebögen stattgefunden hatte, konnten schließlich die Daten von 78 Patienten, die noch keine Implantatakupunktur erfahren hatten (Kontrollgruppe) und 136 Patienten, die bereits nach diesem Verfahren behandelt worden waren (Therapiegruppe), ausgewertet werden. **Tab. 1** zeigt dazu die Mittelwerte und die Standardabweichungen der Ausprägungen der abgefragten Patientencharakteristika.

Therapie- und Kontrollgruppe unterschieden sich nur geringfügig in den Ausprägungen von Geschlecht, Alter und Körpergewicht. Die Diagnosestellung liegt bei der Therapiegruppe etwa 7,5 Monate länger zurück als bei der Kontrollgruppe. Patienten der Therapiegruppe nehmen zudem im Durchschnitt ca. 4,33 Monate länger Arzneimittel zur Behandlung des Morbus Parkinson. Weitere Unterschiede gibt es in der subjektiv erlebten Parkinsonsymptomatik. Die Therapiegruppe leidet im Durchschnitt weniger an unwillkürlichen Bewegungen, einer geringer ausgeprägten Parkinsonsymptomatik und ist in besserer Stimmung als die Kontrollgruppe. Die Tagestherapiekosten der Therapiegruppe liegen um 5,67 € unter denen der Kontrollgruppe. Da Kostenverteilungen im Gesundheitswesen zumeist rechtsschief sind und nicht normalverteilt, wurde die Signifikanz durch Bootstrapping geprüft. Nach diesem Verfahren ist die Mittelwertdifferenz mit $p \leq 0,01$ signifikant.

Statistische Methodik

Nach der deskriptiven Statistik aus dem vorangegangenen Abschnitt wurden mithilfe eines multivariaten Regressionsansatzes (OLS-Schätzung), die Tagestherapiekosten eines jeden

Patienten auf die in **Tab. 1** genannten Variablen zurückgeführt. Nach der sogenannten Steinmetz-Methodologie wurde das zunächst sehr umfangreiche Modell auf das Alter, die Dauer der Einnahme und die Gruppenzugehörigkeit reduziert, wobei die Variablen mindestens ein Signifikanzniveau von 5% aufweisen mussten, um im Modell zu verbleiben [11]. Die Modellbildung erfolgte durch das schrittweise Ausschließen der Parameter, deren F-Wahrscheinlichkeit größer als 0,1 und das schrittweise Einschließen der Parameter, deren F-Wahrscheinlichkeit $\leq 0,05$ ist. Bei jedem Schritt wird die noch nicht in der Gleichung enthaltene unabhängige Variable mit der kleinsten F-Wahrscheinlichkeit aufgenommen, sofern diese Wahrscheinlichkeit klein genug ist. Bereits in der Regressionsgleichung enthaltene Variablen werden entfernt, wenn ihre F-Wahrscheinlichkeit hinreichend groß wird. Das Verfahren endet, wenn keine Variablen mehr für Aufnahme oder Ausschluss infrage kommen. Es zeigte sich, dass der Zusammenhang der verbliebenen Variablen mit dem Regressanden (Tagestherapiekosten) exponentieller Art ist.

Berechnung von Tagestherapiekosten

Um die bereits in **Tab. 1** angegebenen Tagestherapiekosten als Proxy-Variable für die eingenommene Arzneimittelmenge berechnen zu können, mussten für die von den Patienten angegebenen täglichen Wirkstoffmengen, die Preise pro Einheit (mg, µg usw.) aus der Roten Liste ermittelt werden, wobei jeweils der Preis einer N3-Packung zugrunde gelegt wurde. Für einen gleichen Wirkstoff wurde unabhängig vom Arzneimittel immer der gleiche Preis angesetzt. Auf diese Weise wurden Preisunterschiede der Hersteller eliminiert. Arzneimittel mit einer verzögerten Wirkstofffreigabe (Retard-Präparate) profitierten durch diese Verfahrensweise, weil die Tagestherapiekosten aufgrund der geringeren Wirkstoffmenge pro Tag niedriger ausfielen.

Antidepressiva, Neuroleptika oder Arzneimittel gegen nicht in einem Zusammenhang mit Morbus Parkinson stehende Begleiterkrankungen wurden nicht in die Betrachtung aufgenommen.

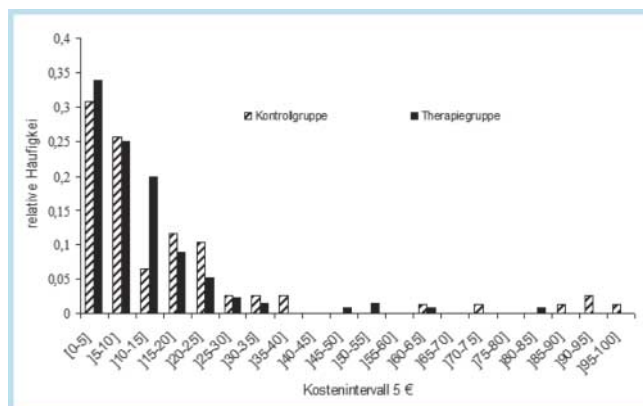


Abb. 1 Verteilung der Tagestherapiekosten für Arzneimittel.

Abb. 1 zeigt, dass sich die täglichen Medikamentenkosten der Therapiegruppe stärker auf den unteren Bereich konzentrieren. Dabei streuen die Kontrollgruppenkosten stärker mit einer höheren absoluten Standardabweichung (Tab. 1). Um jedoch dem Einwand der Verzerrung des Mittelwerts durch Ausreißer entgegenzutreten, wurde mithilfe eines Hypothesentests gezeigt, dass der Unterschied im Mittelwert nicht zufälliger, sondern systematischer Natur ist. Abb. 1 macht schon optisch deutlich, dass die Arzneimittelkosten in beiden Gruppen nicht normal-, sondern rechtsschiefverteilt sind. Deshalb wurde das Verfahren des Bootstrappings [12] angewandt, um auch bei einem relativ kleinen Stichprobenumfang eine Normalverteilung durch Zufallsstichproben zu generieren. Dabei wurde aus der Originalgrundgesamtheit einer jeden Gruppe 15-mal für die Therapiegruppe und 20-mal für die Kontrollgruppe eine gleich große Zufallsstichprobe mithilfe des MS-Excel-Programms gezogen. Im Anschluss daran wurde mithilfe des Jarque-Bera-Tests [13] geprüft, ob die Mittelwerte dieser Zufallsziehungen einer Normalverteilung folgen. Nach dem positiven Ergebnis dieses Tests bei beiden Gruppen kam ein gewöhnlicher T-Test bei unabhängigen Stichproben zur Anwendung.

Die folgende Gleichung zeigt noch einmal formal den T-Test und die Tab. 2 das erhaltene Ergebnis.

$$T = \frac{(\bar{X}_{KG} - \bar{X}_{TG})}{S \sqrt{\frac{n_{KG} + n_{TG}}{n_{KG} n_{TG}}}}$$

Der Mittelwertunterschied zwischen Kontroll- und Therapiegruppe unterliegt keinem Zufall, sondern ist systematisch und damit signifikant.

Rating-Skalen des Gesundheitszustands

Für die Erarbeitung der Rating-Skalen wurden die am häufigsten in der klinischen Praxis bei Parkinson-Patienten beobachteten Symptome einbezogen und vom Patienten abgefragt. Die Intensität der Ausprägung des Symptoms wurde ordinal skaliert, bezogen auf die Häufigkeit des Auftretens des Symptoms in einem Zeitraum von 4 Wochen vor Erhalt des Fragebogens bis zum Ausfülldatum. Tab. 3 zeigt den Fragenkomplex zur Abfrage der Parkinsonsymptomatik und zur Stimmungslage des Patienten.

Schließlich entstanden 3 verschiedene Skalen. Rating-Skala 1 (RAT1) bezieht sich auf unkontrollierte Bewegungen des Pa-

Tab. 2 Ergebnis des Bootstrappings und des anschließenden T-Tests.

	Kontrollgruppe	Teilnehmergruppe
n	20	15
Schätzer für Gruppenvarianz	4,899	0,602
Mittelwert	15,615	10,815
gemeinsame Varianz S	3,172	
Mittelwertdifferenz	4,800	
Faktor ungleiche n	0,342	
Faktor n × S	1,084	
T-Wert	4,430	
Freiheitsgrade	33	
kritischer T-Wert	2,74	
Nullhypothese	Ablehnung Nullhypothese auf 0,01 wegen 4,430 > 2,74	

tienten, wie sie häufig bei einer exogenen Überdosierung eines synthetisch hergestellten Dopamins, einem Derivat oder einer Vorstufe des Dopamins auftreten. Rating-Skala 2 (RAT2) bezieht sich ausschließlich auf die Parkinsonsymptomatik wie z. B. die zeitliche Häufigkeit von Tippierschritten, zitternden Armen, einem stark nach vorn geneigtem Gang, einer inneren Unruhe usw. Rating-Skala 3 (RAT3) beschreibt die allgemeine Gemütslage des Patienten.

Dabei wurde der Patient auf die zeitliche Häufigkeit von guter Stimmung, Gefühl der Einsamkeit und sozialen Kontakten befragt. Aufgrund der 5-stufigen zeitlichen Einteilung der Intensität von nie bis ständig ergaben sich 5 Intensitäten von 0–4, die schließlich die Punktzahl für ein Symptom angeben. Um es dem Patienten so einfach wie möglich zu machen und gleichzeitig seine persönliche Einschätzung im Hinblick auf das Implantationsverfahren nicht einfließen zu lassen, wurde dieser aufgefordert, die entsprechende Intensität seiner eigenen beobachteten Symptomatik nach anzukreuzen. Die Punktevergabe erfolgte nach Erhalt der Antworten.

Ergebnisse

Der Zusammenhang zwischen der Dauer der Einnahme von Parkinsonmedikamenten (PARK_MEDI) und den täglichen Arzneimittelkosten in € (MEDI_KOST) stand bei der durchgeführten Betrachtung im Vordergrund. Zunächst wurde mithilfe des MS-Excel-Programms den Korrelationskoeffizienten $\rho_{\text{PARK_MEDI}, \text{MEDI_KOST}}$ nach Bravais-Pearson zwischen beiden Größen nach der folgenden Gleichung einmal für die Kontroll- und einmal für die Therapiegruppe berechnet [14].

$$\rho_{\text{PARK_MEDI}, \text{MEDI_KOST}} = \frac{\text{COV}(\text{PARK_MEDI}, \text{MEDI_KOST})}{\sigma_{\text{PARK_MEDI}} \times \sigma_{\text{MEDI_KOST}}}$$

mit $-1 \leq \rho_{\text{PARK_MEDI}, \text{MEDI_KOST}} \leq 1$

Dabei stellt $\text{COV}(\text{PARK_MEDI}, \text{MEDI_KOST})$ die Kovarianz zwischen Dauer der Einnahme und der Höhe der Medikamentenkosten dar. Der Nenner des Bruches in vorangegangener Gleichung steht für das Produkt aus den Standardabweichungen von PARK_MEDI und MEDI_KOST.

Die berechneten Ergebnisse sind Tab. 4 für alle Variablen zu entnehmen. Es zeigt sich, dass die Dauer der Erkrankung und die Dauer der Einnahme von Parkinsonmedikamenten mit der

	ständig	oft täglich	manchmal	selten monatlich	nie	
unwillkürliche Bewegungen z. B. eines Armes oder Beines	0	1	2	3	4	RAT1
unwillkürliche Drehungen in meinen Bewegungen	0	1	2	3	4	RAT1
Unruhe, z. B. nicht still sitzen können	0	1	2	3	4	RAT1
Steifigkeit des Körpers und der Glieder	4	3	2	1	0	RAT2
ein Gefühl, wie festgewachsen zu sein	4	3	2	1	0	RAT2
kleine Tappschritte beim Gehen	4	3	2	1	0	RAT2
Zittern an den Armen oder Beinen	4	3	2	1	0	RAT2
Probleme mit der Verdauung	4	3	2	1	0	RAT2
stark nach vorne geneigter Gang	4	3	2	1	0	RAT2
innere Unruhe	4	3	2	1	0	RAT2
gute Stimmung	0	1	2	3	4	RAT3
Gefühl der Einsamkeit	4	3	2	1	0	RAT3
guten Kontakt zu Freunden und Bekannten	0	1	2	3	4	RAT3

Tab. 3 Fragebogenteil zur Parkinsonsymptomatik.

Tab. 4 Korrelationsmatrix.

Gruppe	Variable	Medikamentenkosten
Kontrollgruppe	Körpergewicht	0,233
	Alter	-0,145
	PARK_DIA	0,293
	PARK_MEDI	0,304
	RAT1	-0,063
	RAT2	0,000
	RAT3	-0,003
Therapiegruppe	Körpergewicht	0,014
	Alter	-0,151
	PARK_DIA	0,151
	PARK_MEDI	0,182
	RAT1	-0,057
	RAT2	0,036
	RAT3	0,057

Höhe der Medikamentenkosten positiv korrelieren. Gleichzeitig ist diese Korrelation bei der Therapiegruppe wesentlich geringer als bei der Kontrollgruppe. Sämtliche anderen Variablen weisen einen geringeren bis nicht vorhandenen statistischen Zusammenhang mit den Medikamentenkosten auf. Wenngleich auffällt, dass die Korrelationskoeffizienten der Therapiegruppe mit Ausnahme der der Variablen Alter und RAT 2 einen geringeren absoluten Betrag aufweisen als die der Kontrollgruppe. Das aufgestellte Regressionsmodell weist folgende Form auf: $\ln \text{MEDI_KOST}_i = \alpha + (\beta_1 + \delta D_i) \ln \text{PARK_MEDI}_i + \beta_2 \ln \text{ALTER}_i$ mit $i = 1 \dots N$

$$D_i = \begin{cases} 0 & \text{wenn Kontrollgruppenmitglied} \\ 1 & \text{wenn Therapiegruppenmitglied} \end{cases}$$

Die Variable D_i gibt hierbei die Gruppenzugehörigkeit an. D_i ist binär kodiert und weist eine 1 auf, wenn der Patient zur Therapiegruppe gehört und eine 0, wenn der Patient Mitglied des Kontrollgruppenkollektivs ist. Der Koeffizient von $D_i \delta$ steht für den Unterschied im Anstieg der Funktionen von Kontroll- und Therapiegruppe.

Das Produkt aus beiden bezeichnet man als Interaktionsdummy. Der Parameter δ gibt damit jenen Wert an mit dem β_1 addiert werden muss, um den Anstieg der Therapiegruppe hinsichtlich der Dauer der Medikamenteneinnahme zu erhalten. Damit steht die Interaktionsdummy für den Unterschied in

der Steigung der Funktionen der beiden Gruppen. Die Ergebnisse der Regressionsschätzung sind in **Tab. 5** dargestellt. Sämtliche Parameter der Funktion liegen unterhalb eines Signifikanzniveaus von 5%. Mithilfe eines Kolmogorov-Smirnov-Tests wurde die Normalverteilung der Residuen mit dem Statistikprogrammpaket SPSS bestätigt. Zudem sichert der zentrale Grenzwertsatz der Statistik, dass bei genügend großem Stichprobenumfang (wie hier $n=214$) die Wahrscheinlichkeitsverteilungen der geschätzten Koeffizienten gegen Normalverteilungen konvergieren und somit die Hypothesentests bezüglich der Signifikanz ihre Gültigkeit behalten.

Die Interpretation der Koeffizienten erfordert weitergehende Überlegungen, da das geschätzte Modell für Vergleichsaussagen erst wieder retransformiert werden muss. Diese Retransformation erfolgt in der Regel durch Bildung der Umkehrfunktion, in diesem Fall durch Exponierung der gesamten Modellgleichung. Dabei besteht die Gefahr, dass es bei einer eventuell vorliegenden gruppenspezifischen Heteroskedastizität zu Verzerrungen kommt. In diesem Zusammenhang sei auf Winkelmann (2001) verwiesen [15]. Eine gruppenspezifische Heteroskedastizität konnte im hier vorliegenden Fall jedoch ausgeschlossen werden. Die Koeffizienten in einem exponentiellen Modell sind als Elastizitäten zu verstehen. Nach Differentiation des Modells nach dem entscheidenden Koeffizienten ergibt sich.

$$\beta_1 = \frac{d(\ln \text{MEDI_KOST}_i)}{d(\ln \text{PARK_MEDI}_i)} \quad \text{und damit}$$

$$\beta_1 = \frac{d\text{MEDI_KOST}_i / \text{MEDI_KOST}_i}{d\text{PARK_MEDI}_i / \text{PARK_MEDI}_i}$$

β_1 gibt an, um wie viel Prozent die Tagestherapiekosten ansteigen, wenn die Dauer der Medikation um ein Prozent ansteigt. Danach ergibt sich, dass bei der Kontrollgruppe die Tagestherapiekosten der Arzneimittel mit einer 1%igen Steigerung der Einnahmedauer um 0,449% ansteigen und bei der Therapiegruppe um 0,384%. Nach Retransformation des Modells erhält man:

$$\text{MEDI_KOST}_i = e^\alpha \cdot \text{PARK_MEDI}_i^{\beta_1} \cdot \text{ALTER}_i^{\beta_2} \quad \text{für die KG}$$

$$\text{MEDI_KOST}_i = e^\alpha \cdot \text{PARK_MEDI}_i^{\beta_{1TC}} \cdot \text{ALTER}_i^{\beta_2} \quad \text{für die TG}$$

Nach partieller Differentiation der letzten Formel ergibt sich die marginale Veränderung der Tagestherapiekosten, wenn sich eine unabhängige Variable um eine Einheit ändert. Interessant ist also nun welchen Wert die Tagestherapiekosten bei einer marginalen Änderung der Einnahmedauer in den Gruppen nach der geschätzten Regressionsfunktion annehmen.

Regressionsstatistik

multipler Korrelationskoeffizient	0,558		
Bestimmtheitsmaß	0,311		
adjustiertes Bestimmtheitsmaß	0,301		
Standardfehler	0,966		
Beobachtungen	214		
Freiheitsgrade	210		
Gesamtvarianz der Residuen	0,919		
geschätzte Varianz der Residuen der KG	1,140		
geschätzte Varianz der Residuen der TG	0,800		
	Koeffizienten	t-Statistik	p-Wert
Schnittpunkt	7,502	2,934	0,004
LnPARK_MEDI	0,449	8,929	0,000
LnPARK_MEDIGR	-0,065	-1,830	0,069
lnALTER	-1,658	-2,751	0,006

Tab. 5 Ergebnisse der Regressionsstatistik.

Dazu sei zunächst die partielle Differentiation des retransformierten Modells nach PARK_MEDI durchgeführt.

$$\frac{d\text{MEDI_KOST}_i}{d\text{PARK_MEDI}_i} = e^{\alpha} \times \beta_1 \times \text{PARK_MEDI}_i^{\beta_1-1} \times \text{ALTER}_i^{\beta_2}$$

Wegen $\beta_1 > \beta_{TG}$ wird ersichtlich, dass auch die marginale absolute Änderung bei einer Erhöhung von PARK_MEDI um einen Monat bei der Kontrollgruppe größer ist als bei der Therapiegruppe. Welches Ausmaß letztlich im Zeitablauf erreicht wird soll **Abb. 2** zeigen.

Der Unterschied in den Tagestherapiekostenelastizitäten der Dauer der Arzneimiteleinahme liegt bei 15% zugunsten der Therapiegruppe. Sowohl die absolute als auch die relative Kostendifferenz steigen im Zeitablauf immer stärker an. Die getroffenen Aussagen sind ceteris paribus im Hinblick auf das Alter und die Dauer der Einnahme. Einschränkend muss erwähnt werden, dass die durchgeführte Schätzung nur ein korrigiertes Bestimmtheitsmaß von 30,1% aufweist. Damit gibt es noch andere Bestimmungsgrößen für die Arzneimittelposten. Dies sind jedoch nicht die Komorbidität, das Geschlecht und das Körpergewicht. Da das Erkrankungsalter und die Dauer der Einnahme in beinahe perfekter Kollinearität stehen, erwies es sich in der vollzogenen Schätzung als sinnvoll, nur eine Variable in das Modell aufzunehmen.

Damit zeigt sich, dass der Unterschied in den direkten Tagestherapiekosten für Arzneimittel gegen die Parkinsonsymptomatik zwischen Kontroll- und Therapiegruppe auf einem Niveau von etwas mehr als 6% signifikant ist. Die Elastizitäten der Tagestherapiekosten der Arzneimittel bezüglich der Dauer der Einnahme zwischen den beiden Gruppen unterscheiden sich um 15%. Es ist zu erwarten, dass der Unterschied in den Kosten im Zeitablauf ein immer stärkeres relatives als auch absolutes Ausmaß annehmen wird.

Diskussion und Limitierungen

Die durchgeführte Analyse gibt damit einen Hinweis darauf, dass die Anwendung der Implantatakupunktur nach Werth ein erhebliches Einsparpotenzial im Bereich der direkten Arzneimittelposten bei der Behandlung des Morbus Parkinson aufweist. Unabdingbar sind zusätzliche klinische Studien mit einer großen Zahl an Patienten, die die therapierelevante Wirksamkeit evidenzbasiert darstellt und die Ergebnisse einer bereits stattgefundenen UPDRS-Studie aufgreifen und bestätigen. Durch die Möglichkeit, Veränderungen im Gehirn mithilfe bildgebender Verfahren wie dem DaTScan der Firma General Electric (GE) festzuhalten, müssen klinische Studien nicht placebokontrolliert werden.

Kritisch anzumerken ist, dass das korrigierte Bestimmtheitsmaß der Regressionsanalyse lediglich 31% beträgt und damit die Notwendigkeit einer weiteren umfangreicheren Erhebung besteht, die weitere erklärende Faktoren der Tagestherapiekosten aufzeigt.

Sollten die weiteren klinischen Studien mit biggy back die bereits vorliegenden Ergebnisse bestätigen, ist davon auszugehen, dass es sich bei der Implantatakupunktur nach Werth bei der Behandlung des Parkinsonsyndroms um eine Prozessinnovation handelt.

Bei positivem Outcome ergäbe sich eine günstige Kosten-Nutzen-Relation. Durch Einbeziehung entsprechender Lebensqualitätsinstrumentarien sollte die Aussagekraft unterstützt werden. Außerdem müssen indirekte Kosten bestimmt werden.

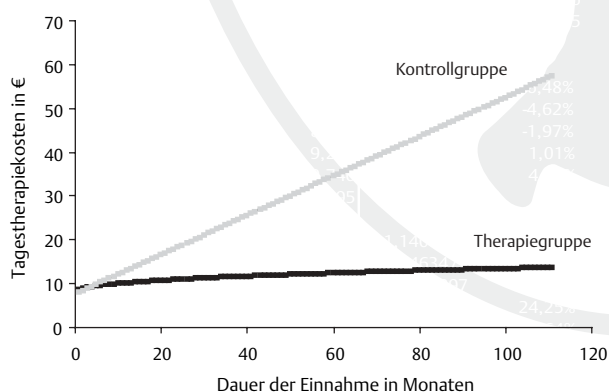


Abb. 2 Mittels OLS-Schätzung extrapolierte Zusammenhang zwischen den Tagestherapiekosten für Arzneimittel und der Dauer der Einnahme für die beiden Gruppen

Variablenübersicht



Variable	Beschreibung
AKU_DAUER	Anzahl Monate seit der Implantation
ALTER	Alter der Patienten zum Zeitpunkt der Befragung in Jahren
Geschlecht	Mann = 0, Frau = 1
GR	Gruppenzugehörigkeit 0 = Kontrollgruppe, 1 = Therapiegruppe
HERZIN	Herzinsuffizienz
KÖRPERG	Körpergewicht der Patienten zum Zeitpunkt der Befragung in kg
lnALTER	logarithmiertes Alter (natürlicher Logarithmus zur Basis e)
lnPARK_MEDI	Logarithmierte Anzahl Monate seit Beginn der Einnahme von Medikamenten
lnPARK_MEDI · GR	Interaktionsdummy, Produkt aus logarithmierter Einnahmedauer und Gruppenzugehörigkeit
MEDI_KOST	Kosten der Parkinsonmedikamente in €/Tag
PARK_DIA	Anzahl der Monate seit Diagnosestellung zum Zeitpunkt der Befragung
PARK_MEDI	Anzahl Monate seit Beginn der Medikamenteneinnahme
RAT1	Punktzahl im Rating 1 (unwillkürliche Bewegungen)
RAT2	Punktzahl im Rating 2 (allgemeine Parkinsonsymptomatik)
RAT3	Punktzahl im Rating 3 (Stimmungslage der Patienten)

Mathematischer Anhang



Sei

$$y_i = \text{MEDI_KOST}_i, x_{1i} = \text{PARK_MEDI}_i, D_i = \text{GR}, D_i \cdot x_{1i} = \text{PARK_MEDI} \cdot \text{GR}_i, x_{2i} = \text{ALTER}$$

Allgemein:

(I) $y_i = \alpha + \beta_1 x_{1i} + \beta_2 x_{2i}$ das zu schätzende Modell

$$\hat{y}_i = \hat{\alpha} + \hat{\beta}_1 x_{1i} + \hat{\beta}_2 x_{2i} + \hat{u}_i$$

mit $i = 1 \dots N$

Aufgrund des Strukturbruches im Steigungsparameter von x_1 ergibt sich hier:

$$(II) y_i = \alpha + (\beta_1 + \delta D_i) x_{1i} + \beta_2 x_{2i}$$

$$\hat{y}_i = \hat{\alpha} + (\hat{\beta}_1 + \hat{\delta} D_i) x_{1i} + \hat{\beta}_2 x_{2i} + \hat{u}_i$$

Wobei δ den Steigungsparameter des Interaktionsdummys $D \cdot \text{GR}$ angibt.

Der zugrunde liegende Zusammenhang ist aber nicht linear, wie es die Kleinste-Quadrate-Schätzung verlangt. Stattdessen liegt eine logarithmische Beziehung vor, sodass eine logarithmische Transformation stattfinden muss, bevor die KQ-Methode angewandt werden kann. Es folgt also:

$$(III) \ln y_i = \alpha + (\beta_1 + \delta D_i) \ln x_{1i} + \beta_2 \ln x_{2i}$$

Für die beiden Gruppen ergibt sich jeweils:

$$(IV) \ln y_{\text{KGI}} = \alpha + \beta_1 \ln x_{1i} + \beta_2 \ln x_{2i} \text{ für die Kontrollgruppe}$$

$$\ln y_{\text{TGI}} = \alpha + (\beta_1 + \delta D_i) \ln x_{1i} + \beta_2 \ln x_{2i} \text{ für die Therapiegruppe}$$

Da der Zusammenhang nun wieder linear ist kann die KQ-Methode angewandt werden. Für die Herleitung der Koeffizienten sei wieder auf den allgemeinen Fall (I) zurückgegriffen. Der Sinn der Kleinsten-Quadrate-Methode liegt in der Minimierung der Summe der quadrierten Abstände zwischen geschätztem Wert $\hat{y}$ und tatsächlich beobachtetem Wert y .

Damit lautet die Zielfunktion

$$\min S_{ii} = \sum_{i=1}^N (y_i - \hat{y}_i)^2 = \sum_{i=1}^N \hat{u}_i^2.$$

S_{ii} bezeichnet dabei die Summe der Residuenquadrate mit

$$\hat{u}_i = y_i - \hat{y}_i = y_i - \hat{\alpha} - \hat{\beta}_1 x_{1i} - \hat{\beta}_2 x_{2i}$$

Damit lauten die 3 Bedingungen erster Ordnung:

$$\frac{\partial S_{ii}}{\partial \hat{\alpha}} = 0, \frac{\partial S_{ii}}{\partial \hat{\alpha}_1} = 0, \frac{\partial S_{ii}}{\partial \hat{\alpha}_2} = 0$$

Damit die Herleitung der Normalgleichungen übersichtlich gestaltet werden kann, bietet es sich an, für die Variation der einzelnen Variablen, bezeichnet z.B. mit S_{11} für x_1 , folgende Vereinfachung zu verwenden:

$$S_{11} = \sum x_{1i}^2 - N \bar{x}_1^2$$

Dabei steht $\bar{x}_1$ für den Mittelwert von x_1 . Analoges gilt für x_2 und y .

$$\frac{\partial S_{ii}}{\partial \hat{\alpha}} = \sum 2 (y_i - \hat{\alpha} - \hat{\beta}_1 x_{1i} - \hat{\beta}_2 x_{2i}) \times (-1) = 0$$

$$\frac{\partial S_{ii}}{\partial \hat{\beta}_1} = \sum 2 (y_i - \hat{\alpha} - \hat{\beta}_1 x_{1i} - \hat{\beta}_2 x_{2i}) \times (-x_{1i}) = 0$$

$$\frac{\partial S_{ii}}{\partial \hat{\beta}_2} = \sum 2 (y_i - \hat{\alpha} - \hat{\beta}_1 x_{1i} - \hat{\beta}_2 x_{2i}) \times (-x_{2i}) = 0$$

Nach einigen algebraischen Umformungen ergibt sich somit unter Verwendung der Vereinfachungen für die Variationen:

$$(V) \sum y_i = N \hat{\alpha} + \hat{\beta}_1 \sum x_{1i} + \hat{\beta}_2 \sum x_{2i}$$

$$(VI) \sum x_{1i} y_i = \hat{\alpha} \sum x_{1i} + \hat{\beta}_1 \sum x_{1i}^2 + \hat{\beta}_2 \sum x_{1i} x_{2i}$$

$$(VII) \sum x_{2i} y_i = \hat{\alpha} \sum x_{2i} + \hat{\beta}_1 \sum x_{1i} x_{2i} + \hat{\beta}_2 \sum x_{2i}^2$$

Nach Division von (V) durch N ergibt sich für den geschätzten Wert des Niveauparameters α :

$$\hat{\alpha} = \bar{y} - \hat{\beta}_1 \bar{x}_1 - \hat{\beta}_2 \bar{x}_2$$

Wegen

$$\bar{y} = \left(\frac{1}{N}\right) \sum y_i, \bar{x}_1 = \left(\frac{1}{N}\right) \sum x_{1i}, \bar{x}_2 = \left(\frac{1}{N}\right) \sum x_{2i}$$

gilt nach Einsetzen in (VI) und (VII):

$$\sum x_{1i} y_i = N \bar{x}_1 (\bar{y} - \hat{\beta}_1 \bar{x}_1 - \hat{\beta}_2 \bar{x}_2) + \hat{\beta}_1 \sum x_{1i}^2 + \hat{\beta}_2 \sum x_{1i} x_{2i}$$

$$\sum x_{2i} y_i = N \bar{x}_2 (\bar{y} - \hat{\beta}_1 \bar{x}_1 - \hat{\beta}_2 \bar{x}_2) + \hat{\beta}_1 \sum x_{1i} x_{2i} + \hat{\beta}_2 \sum x_{2i}^2$$

und damit zu:

$$S_{1y} = \hat{\beta}_1 S_{11} + \hat{\beta}_2 S_{12}$$

$$S_{2y} = \hat{\beta}_1 S_{12} + \hat{\beta}_2 S_{22}$$

mit S_{1y} der Kovariation von y und x_1 und S_{2y} der Kovariation von y und x_2 .

Somit lauten die Bestimmungsgleichungen für die Koeffizienten der Steigungsparameter:

$$\hat{\beta}_1 = \frac{S_{22} S_{1y} - S_{12} S_{2y}}{S_{11} S_{22} - S_{12}^2}$$

$$\hat{\beta}_2 = \frac{S_{11} S_{2y} - S_{12} S_{1y}}{S_{11} S_{22} - S_{12}^2}$$

Um nun noch eine Interpretation der geschätzten Koeffizienten im zugrunde liegenden Fall der logarithmischen Funktion zu ermöglichen, muss Gleichung (III) durch Exponierung retransformiert werden. Es ergibt sich die in (VIII) dargestellte Funktion:

$$(VIII) y_i = e^{\alpha} \cdot x_{1i}^{(\delta D_i + \beta_1)} \cdot x_{2i}^{\beta_2}$$

mit

$$D_i = \begin{cases} 0 & \text{wenn Kontrollgruppenmitglied} \\ 1 & \text{wenn Therapiegruppenmitglied} \end{cases}$$

Literatur

- 1 Gesellschaft für Versicherungswissenschaft und -gestaltung e. V. Auswirkungen des medizinisch-technischen Fortschritts. Entwicklung von Bewertungskriterien. Eine Stellungnahme des GVGs Köln, 2006
- 2 Dintios CM, Koch K, Sawicki PT. Bewertung von Kosten-Nutzen-Verhältnissen: Ein Vorschlag, die Kontroverse und ihr Hintergründe. MVF 2009; 2 (01): 27–32
- 3 § 135 SGB V; Stand 27.11.2007
- 4 Schöffski O, Graf v d Schulenburg JM. Gesundheitsökonomische Evaluationen Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 2008; 3. Aufl
- 5 Deutsche Gesellschaft für Neurologie DGNZugriff am 17.4.2007. <http://www.dgn.org/221.0.html>
- 6 Kienle G. Arzneimittelsicherheit und Gesellschaft – Eine kritische Untersuchung. Stuttgart, New York: Schattauer, 1974
- 7 Statistisches Bundesamt. Gesundheitsausgaben nach Leistungsarten, 2005 28.8.2006. <http://www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab5.php>
- 8 Breyer F, Zweifel P, Kifmann M et al. Gesundheitsökonomie Berlin, Heidelberg, New York: Springer Verlag, 2004; 4. Aufl
- 9 Schmidt F, Robert N, Birbaumer V et al. Neuro- und Sinnesphysiologie Springer-Verlag, 1993
- 10 Deutsche Parkinson Vereinigung e.V. Zugriff 28.6.2006. www.dpv.de
- 11 v Auer L. Ökonometrie – Eine Einführung Berlin, Heidelberg: Springer Verlag, 2004; Dritte überarbeitete Auflage
- 12 Zugriff 21.8.2006. <http://www-stat.stanford.edu/~susan/courses/b494/index/node53.html>
- 13 Jarque CM, Bera AK. A Test for Normality of Observations and Regression Residuals. International Statistic Review 1987; 55: 163–177
- 14 Bley Müller J, Gehlert G, Gülcher H. Statistik für Wirtschaftswissenschaftler, Verlag Vahlen, 2000; 12. Aufl
- 15 Winkelmann R. Zur korrekten Interpretation der Ergebnisse einer log-linearen Regression bei Heteroskedastie, Jahrbücher für Nationalökonomie und Statistik, Lucius und Lucius, Stuttgart, 2001; 221/4