

Aus dem Institut für Sozialmedizin,  
Epidemiologie und Gesundheitsökonomie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Ökonomische Konsequenzen der tief infiltrierenden  
Darm- und Blasenendometriose

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor rerum medicinalium (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Katharina Cheryl Koltermann

aus Gießen

Datum der Promotion: 16. Juni 2018

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Zusammenfassung</b>	<b>3</b>
1.1 Abstrakt (auf Deutsch)	3
1.2 Abstract (auf Englisch)	4
1.3 Einführung	5
1.4 Methodik	6
1.4.1 Systematische Literaturrecherche	7
1.4.2 Krankheitskostenstudie I – Krankenhausdaten	8
1.4.3 Krankheitskostenstudie II – Krankenkassendaten	9
1.5 Ergebnisse	10
1.5.1 Systematische Literaturrecherche	10
1.5.2 Krankheitskostenstudie I – Krankenhausdaten	11
1.5.3 Krankheitskostenstudie II – Krankenkassendaten	12
1.6 Diskussion	13
1.6.1 Systematische Literaturrecherche	13
1.6.2 Krankheitskostenstudie I – Krankenhausdaten	16
1.6.3 Krankheitskostenstudie II – Krankenkassendaten	17
1.7 Fazit der vorliegenden Arbeit	20
1.8 Literaturverzeichnis	21
<b>2 Eidesstattliche Versicherung</b>	<b>25</b>
<b>3 Ausführliche Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen</b>	<b>26</b>
3.1 Systematische Literaturrecherche (Publikation 1)	26
3.2 Krankheitskostenstudie I (Publikation 2)	27
3.3 Krankheitskostenstudie II (Publikation 3)	28
<b>4 Publikation 1 „Economic burden of endometriosis: a systematic review“</b>	<b>31</b>
<b>5 Publikation 2 „Health economic burden of deep infiltrating endometriosis surgically treated in a referral center“</b>	<b>40</b>
<b>6 Publikation 3 „Economic burden of deep infiltrating endometriosis of the bowel and the bladder in Germany: The statutory health insurance perspective“</b>	<b>50</b>
<b>7 Lebenslauf</b>	<b>58</b>
<b>8 Komplette Publikationsliste</b>	<b>60</b>
8.1 Publikationen	60
8.2 Kongressbeiträge	61
<b>9 Danksagung</b>	<b>64</b>

# 1 Zusammenfassung

## 1.1 Abstrakt (auf Deutsch):

Die chronische, hormonabhängige Erkrankung der Endometriose mit ihren verschiedenartigen Symptomen ist weit verbreitet, bisher aber in ihren ökonomischen Auswirkungen noch nicht umfangreich betrachtet worden.

Die vorliegende Arbeit vereint einen Überblick über die aktuell verfügbaren Kosteninformationen zur Endometriose im Allgemeinen mit der Betrachtung der tief infiltrierende Endometriose (TIE) von Darm und Blase im Speziellen aus zwei verschiedenen Perspektiven: der Leistungserbringer- und der Kostenträgersicht.

Drei unterschiedliche Methoden fanden zur Betrachtung der Kosten der Endometriose bzw. der TIE Anwendung. Zum einen wurde eine systematische Zusammenstellung der internationalen Literatur der letzten 10 Jahre zu den Endometriosekosten im Allgemeinen durchgeführt. Zusätzlich wurden detaillierte Kosteninformationen zur TIE von Blase und Darm im deutschen Gesundheitssystem aus zwei unterschiedlichen Perspektiven im Zeitraum von 2008 bis 2012 ausgewertet: einem zertifizierten Endometriosezentrum als Leistungserbringer und einer großen gesetzlichen Krankenkasse als Kostenträger. Bei den Krankenhausdaten handelte es sich um die retrospektive Auswertung von Patienteninformationen und direkten Behandlungskosten operativ behandelter Frauen. Aus Kostenträgersicht wurden die Abrechnungsdaten von TIE-Patientinnen analysiert und den durchschnittlichen Kosten aller gleichaltrigen weiblichen Versicherten im selben Zeitraum gegenüber gestellt.

Die Literaturrecherche ergab elf methodisch heterogene Artikel zu direkten und indirekten Kosten von Endometriosepatientinnen, die sich nach ihrem Diagnosestatus unterscheiden ließen. Für die länger diagnostizierten Frauen zeigten sich die höchsten jährlichen Gesamtkosten (11.688-12.941 Internationaler Dollar unter Berücksichtigung von Kaufkraftparitäten (Int\$-PPP) pro Patientin). In den Krankenhausdaten wurden 148 TIE-Fälle in ihren Charakteristika analysiert und ergaben durchschnittlich jährliche Gesamtkosten von 11.458 € pro Fall, wobei ein milderer Schweregrad zu niedrigeren Kosten führte. In den Routinedaten wurden die Daten von 825 TIE-Patientinnen analysiert und zeigten im OP-Jahr durchschnittlich 12.868 € jährliche Gesamtkosten pro Versicherte, die damit 3,5-mal höher lagen als bei gleichaltrigen Kontrollversicherten.

Endometriose geht mit einer erheblichen finanziellen Belastung für die Betroffenen einher, aber auch für das jeweilige Gesundheitssystem. Die Literaturrecherche deutet zudem einen positiven Zusammenhang zwischen der Zeit seit Erstdiagnose einer Endometriose und der Höhe der Kosten. Die anderen beiden Studienteile fokussierten sich auf die Darm- und Blasenendometriose und stellen damit die ersten Studien dar, in denen die Endometriosekosten

stratifiziert nach Lokalisationen der Herde betrachtet werden. Durch eine höhere Aufmerksamkeit für die Erkrankung im medizinischen wie auch gesellschaftlichen Kontext könnte die Zeit zwischen Neuerkrankung und Diagnose eventuell verkürzt werden was die ökonomischen Auswirkungen der TIE verringern könnte. Insgesamt sind weitergehende Kostenstudien, insbesondere zu den indirekten Kosten, notwendig um das Wissen über die finanziellen Folgen der TIE auch in Abhängigkeit von ihre Lokalisationen zu vervollständigen.

## **1.2 Abstract (auf Englisch):**

Endometriosis is a common chronic, hormone dependent disease with widely varying symptoms. Its economic impact has not yet been fully assessed. The present work combines an overview of the currently available international cost data on endometriosis as well as the evaluation of specific costs of deep infiltrating endometriosis (DIE) of bowel and bladder from two different perspectives: healthcare providers and payers.

The cost of illness analysis was performed using three different methods. Initially, the current body of literature regarding the costs associated with endometriosis was assessed by a systematic review updating two previous reviews. Second, detailed cost information on DIE within the German health care system for the years 2008 to 2012 were evaluated retrospectively. For the provider's perspective patient characteristics and cost-relevant factors of surgically treated women gathered from medical records and economic data from a specialised centre were analysed. For the payer's perspective health claims data of DIE patients from one large German statutory health insurance (SHI) company were evaluated and compared to the costs of the general insured population.

Eleven articles were identified by the literature search reporting direct and indirect costs of affected women newly diagnosed, diagnosed for a while and with unknown status of diagnosis. Patients with the longest period since diagnosis showed the highest annual total costs (11.688 - 12.941 Int\$-PPP per patient). Hospital data were analysed for 148 DIE cases and showed mean total costs of 11.458 € per case with lower severity along with lower costs. Within the claims data, 825 DIE insured were analysed and indicated average total costs of 12.868 € per insured in the year of surgery. This is more than three times as high as total annual costs of the general female SHI population of the same age.

Endometriosis carries a substantial financial burden for the affected women but also for the respective health care system. Furthermore, the review showed a relation between costs and the period since diagnosis. The other two studies are the first cost analyses of DIE taking into account the localisation of bowel and bladder.

Reduction of time range between onset and diagnosis of DIE can only be achieved through higher awareness within a medical as well as social context, which might also lead to positive economical implications.

Overall, further cost studies, particularly on indirect costs, are necessary to complete the understanding of the financial burden of DIE and its localisations.

### 1.3 Einführung

Endometriose ist eine chronische, hormonabhängige Erkrankung, bei der sich Gewebe aus dem Endometrium außerhalb des Uterus ansiedelt (1–4). Diese Erkrankung ist weit verbreitet und betrifft Frauen im reproduktionsfähigen Alter (5–7). In Abhängigkeit von der Lokalisation führt Endometriose zu schweren und schmerzhaften Symptomen (6,8). So kann Endometriose zum Beispiel zu Unfruchtbarkeit, unterschiedliche Schmerzen, Dysurie, Hämaturie und chronischen Harnwegsinfekten führen (9).

Bisher haben nur wenige Studien die ökonomischen Auswirkungen dieser chronischen Erkrankung beleuchtet (10–13). Dabei führen die verursachten Symptome und die verschiedenartigen chronischen Zustände zu häufigen Krankenhausaufenthalten, komplexen operativen Eingriffen und zu entsprechend hohen medizinischen Kosten. Einige Studien haben Endometriose mit anderen chronischen Erkrankungen wie Parkinson, Diabetes, Morbus Crohn oder Migräne verglichen und gezeigt, dass Endometriose eine vergleichbare (10,12), wenn nicht sogar größere Belastung für das Gesundheitssystem darstellt (14–17). Es können drei verschiedene Endometriostypen unterschieden werden: oberflächliche Endometriose, Endometriose in den Eierstöcken und tiefinfiltrierende Endometriose (TIE) (18,19). TIE wird am häufigsten in den uterosakralen Bändern (USL), dem oberen Drittel der hinteren Scheidewand, dem Darm oder dem Harntrakt (d.h. der Blase und / oder dem Harnleiter) gefunden (18).

Eine Operation stellt die empfohlene Behandlung für die symptomatische TIE dar (5,6). Im Vergleich zur oberflächlichen Endometriose bedarf TIE längerer Operationszeiten, führt zu einer längeren Krankenhausverweildauer und verursacht damit auch höhere Kosten (20). Zudem lassen sich bei den äußerst komplexen Eingriffen schwere Komplikationen häufig nicht vermeiden (21,22). Zusätzlich weist TIE ein hohes Risiko für ein Wiederauftreten nach einer Operation auf (19,23), wobei eine Unterscheidung zwischen einem echten Rückfall und einer unvollständigen Entfernung der Krankheitsherde schwierig ist (24).

Aus diesen Gründen ist eine ökonomische Betrachtung der TIE im Allgemeinen und der TIE von Darm und Blase im Speziellen besonders relevant, aber bisher sind für das deutsche Gesundheitswesen nur wenige Informationen verfügbar.

Die vorliegende Arbeit vereint einen Überblick über die aktuell verfügbaren Kosteninformationen zur Endometriose im Allgemeinen mit der Analyse ökonomischer Konsequenzen der TIE von Darm und Blase im Speziellen aus zwei verschiedenen Perspektiven: der Leistungserbringer- und der Kostenträgersicht. Das Ziel war zum einen, eine aktualisierte systematische Zusammenstellung der international verfügbaren Literatur zu den Kosten der Endometriose im

Allgemeinen, da die beiden bisher verfügbaren systematischen Übersichtsarbeiten schon über zehn Jahre alt sind. Ein weiteres Ziel war die Erhebung von detaillierten Informationen zu den Kosten der TIE von Blase und Darm im deutschen Gesundheitssystem aus zwei unterschiedlichen Perspektiven: einem zertifizierten Endometriosezentrum als Leistungserbringer und einer großen gesetzlichen Krankenkasse als Kostenträger. Die vorliegende Arbeit ist entsprechend dreigliedrig aufgebaut und beleuchtet auf drei verschiedenen Wegen die Kosten der Endometriose bzw. der TIE. Als Erstes wird anhand einer systematischen Literaturrecherche die aktuelle, international verfügbare Literatur zu Kosteninformationen der Endometriose im Allgemeinen abgeschätzt. Als Zweites werden Patienteninformationen und direkte Behandlungskosten eines zertifizierten Zentrums in Deutschland im Hinblick auf die Kosten der TIE retrospektiv ausgewertet. Zuletzt werden die Abrechnungsdaten von TIE-Patientinnen einer großen deutschen gesetzlichen Krankenversicherung analysiert. Entsprechend der gewählten Struktur werden die Methoden, die Ergebnisse und auch die Diskussion für die drei Publikationen einzeln beleuchtet.

## 1.4 Methodik

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation wurden drei Fachpublikationen mit unterschiedlicher methodischer Herangehensweise erarbeitet. **Tabelle 1** gibt eine orientierende Übersicht über die wesentlichen Charakteristika der drei einzelnen Studien und ihre Inhalte. Anschließend werden die drei Studien und ihre Methoden einzeln detailliert dargestellt.

Tabelle 1: Orientierende Übersicht über die drei relevanten Publikationen

Publi- kation	Datenquelle	Erhebungs- zeitraum	Indikation	Stichprobe	Kostenarten
1	Systematische Literaturrecherche	2004-2015	Endo- metriose allgemein	13 Artikel	Direkte und indirekte medizinische und nicht-medizinische Kosten
2	Routinedaten (gesetzliche Kranken- versicherung)	2008 - 2012	TIE	825 TIE- Patientinnen	Direkte medizinische Kosten (stationäre und ambulante Kosten, Medikamentenkosten, Kosten für Heilmittel)
3	Sekundärdaten (Krankenhaus: Patientenakten, Controllingdaten)	2008 - 2012	TIE	148 TIE- Patientinnen (135 Darm, 13 Blase)	Direkte medizinische Kosten (Personal-, Material- und Infrastrukturkosten)

### 1.4.1 Systematische Literaturrecherche

Die erste Fachpublikation, die im Rahmen der vorliegenden Dissertation erarbeitet wurde, stellt einen Überblick über die bekannten Kosteninformationen der Endometriose basierend auf der internationalen Literatur dar. Da die medizinische Literatur zu diesem speziellen Subtyp nicht besonders umfangreich ist, wurde in Bezug auf publizierte Kostendaten ein noch geringerer Umfang vermutet. Somit wurde die Literaturrecherche nicht auf TIE sondern auf die allgemeine Endometriose ausgerichtet. Zur Analyse der verfügbaren Kostendaten der Endometriose gab es bereits zwei systematische Übersichtsarbeiten aus den Jahren 2006 und 2007 (16,25). Die vorliegende Arbeit dient zur Aktualisierung dieser beiden vorhergegangenen Recherchen und damit zur Abschätzung der gegenwärtigen Wissenslücke in Bezug auf die Kosten der Erkrankung.

Die systematische Literatursuche wurde online in den Datenbanken EMBASE, PubMed und Cockrane Library anhand folgender Einschlusskriterien durchgeführt:

- ausschließlich Volltextartikel in „peer-reviewed“ Zeitschriften
- Publikationssprache Englisch, Deutsch oder Spanisch
- Veröffentlichung zwischen dem 01.01.2004 und dem 30.03.2015
- Studien an Patientinnen mit Endometriose
- Originalstudien (keine Übersichtsarbeiten) zu Kosten verursacht durch Endometriose

Angelehnt an die Vorgängerarbeit von Gao et al. (25) wurden folgende englischen Suchwörter für die Recherche in den erwähnten Datenbanken verwendet: „endometriosis“, „economics“, „costs“ und „productivity“. Zusätzlich wurden noch die Schlagwörter „burden“ und „insurance“ eingebunden, da diese Wörter bei einer vorhergegangenen orientierenden Suche zu relevanten Treffern geführt hatten. Die Ergebnisse in den einzelnen Datenbanken wurden zusammengeführt, Duplikate maschinell ausgeschlossen und dann von zwei Reviewern unabhängig in zwei Stufen eingeschätzt: zu erst anhand des Titels und der Zusammenfassung, in der zweiten Stufe anhand des Volltextes. Bei unterschiedlichen Einschätzungen gab es einen Konsensprozess oder ein dritter neutraler Reviewer wurde hinzugezogen. Die relevanten Informationen wurden in einer Übersichtstabelle zusammengetragen und dann zu einer Synopse kondensiert. Um die Kosteninformationen aus den verschiedenen identifizierten Studien aus unterschiedlichen Ländern und Zeiträumen einander gegenüberstellen zu können, wurden die Kostenwerte anhand von Kaufkraftparitäten (Purchasing Power Parities, PPP) in Internationale Dollar umgewandelt (Int\$-PPP) und dann mit dem Verbraucherpreisindex (Consumer Prize Index, CPI) auf Werte des Jahres 2010 hochgerechnet. Neben den berichteten Kostendaten wurden für die Synopse von jedem berücksichtigten Artikel auch das Kostenjahr, das Studiendesign, die Art der Datenerhebung, die Studienpopulation, der

Studienzeitraum, die Kostenperspektive und Kostenart, sowie das Studienland inkl. berichteter Währung zusammengetragen.

#### 1.4.2 Krankheitskostenstudie I – Krankenhausdaten

Die zweite Fachpublikation der vorliegenden Dissertation basiert auf einer retrospektiven Analyse von Krankenhausdaten aus dem Vivantes Humboldt-Klinikum Berlin. Betrachtet wurden Patientinnen, die folgende Einschlusskriterien erfüllten:

- Stationärer Aufenthalt zwischen dem 01. Januar 2008 und dem 31. Dezember 2012 im Humboldt-Klinikum
- TIE der Blase und/oder des Darms als Haupt- oder Nebendiagnose (ICD-10 Code N80.5 – „Endometriose des Darms“ oder N80.8 – „sonstige Endometriose“, ICD-Version 2008-2012). Da unter N80.8 auch andere Lokalisationen als die Blase zusammengefasst werden, wurden kritische Fälle von dem verantwortlichen Arzt begutachtet und die Lokalisation bestätigt.
- Operative Behandlung anhand einer TIE-spezifischen Prozedur, definiert durch Operations- und Prozedurenschlüssel (OPS-Schlüssel), Version 2008-2012. Die Auswahl der relevanten OPS-Codes wurde durch eine erfahrene Kodierexpertin verifiziert.
- Bei erstem Krankenhausaufenthalt jünger als 59 Jahre
- Keine Selbstzahler

Es wurden fallspezifische Informationen zu den einzelnen Patientinnen analysiert: die demographischen Charakteristika wie z.B. Alter, Body-Mass-index (BMI), Sterilität, etc., die durchgeführten operative Prozeduren, die dokumentierten Symptome und der Ressourcenaufwand, gemessen in Schnitt-Naht-Zeit, Komplexitätslevel (Patient Clinical Complexity Level (PCCL), etc.

Die direkten stationären Kosten wurden aus Krankenhausperspektive erhoben. Dabei wurden keine indirekten Kosten berücksichtigt. Die Krankenhauskosten wurden von der Controlling-Abteilung des Humboldt-Klinikums dokumentiert, aufbereitet und zur Verfügung gestellt. Dabei stellen die Kostendaten keine Diagnosis-Related-Groups (DRG)-basierten Abrechnungsdaten dar, sondern reale fallbezogene Ausgaben des Krankenhauses. Dazu wurden drei Kostenarten für jeden Fall dokumentiert: Personalkosten (Arztkosten, Pflegekosten und medizinisch-technische Dienstleistungen), Sachkosten (Medikamente, Implantate / Transplantate, übriger medizinischer Bedarf) und Infrastrukturkosten (medizinische und nicht-medizinische). Die Kostenkomponenten wurden somit gemäß den Vorgaben des Instituts für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) dokumentiert (26). Entsprechend der gängigen Praxis einer Krankheitskostenanalyse beschreibt diese Fachpublikation die gesammelten Kostendaten zunächst deskriptiv und testet keine spezifische Hypothese. Somit wurde auch nicht gegenüber

einer Kontrollgruppe verglichen und eine Stichprobenberechnung war nicht notwendig. Die Patientencharakteristika und Kosteninformationen wurden folglich deskriptiv ausgewertet: die Daten wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung (SD) oder als Anzahl mit Prozentangabe dargestellt, Kosteninformationen als Mittelwert in Euro mit dem entsprechenden 95%-Konfidenzintervall (95%CI). Die Ergebnisse wurden über alle Fälle zusammen sowie einzeln für drei Subgruppen, kategorisiert nach Schweregrad der TIE, berichtet und verglichen. Die Einstufung nach Schweregrad erfolgte post-operativ durch den verantwortlichen Operateur unter Anwendung des „revised American Society for Reproductive Medicine (rASRM) Score“ (27). Die Subgruppen wurden damit wie folgt gebildet: mild (rASRM Grad I/II), moderat (rASRM Grad III) und schwer (rASRM Grad IV). Der Unterschied zwischen den drei Gruppen wurde anhand des Chi-Quadrat-Tests auf statistische Signifikanz hin überprüft. Das Signifikanzniveau wurde auf  $\alpha < 0.05$  gesetzt. Kostenkomponenten wurden zu durchschnittlichen Gesamtkosten aufsummiert. Durchschnittliche Kosten pro Fall wurden für die einzelnen Fälle sowie für die drei Subgruppen angegeben. Stetige Variablen wurden durch eine einseitige Varianzanalyse (ANOVA) überprüft. Für die paarweise Gegenüberstellung der Subgruppen wurde der GT2-Test nach Hochberg angewendet. Fehlende Werte wurden nicht ersetzt. Alle Daten wurden pseudonymisiert und entsprachen den deutschen datenschutzrechtlichen Vorgaben ausgewertet.

### **1.4.3 Krankheitskostenstudie II – Krankenkassendaten**

Die dritte Fachpublikation der vorliegenden Dissertation basiert auf einer retrospektiven Sekundärdatenanalyse von Abrechnungsdaten weiblicher Versicherten der größten deutschen gesetzlichen Krankenversicherung (AOK), die aufgrund von TIE operativ behandelt wurden. Dabei wurden Frauen, die folgende Einschlusskriterien erfüllten, in der Analyse berücksichtigt:

- zwischen dem 01.01.2008 und dem 31.12.2012 bei der AOK versichert,
- mindestens ein stationärer Aufenthalt mit TIE von Darm oder Blase als Haupt- oder Nebendiagnose (ICD-Diagnose N80.5 oder N80.8)
- mindestens eine stationäre Krankenhausbehandlung mit diagnosespezifischen TIE-relevanten Prozeduren im selben Quartal der ersten Kodierung der Diagnose,
- Alter zwischen 18 und 59 Jahren zum Zeitpunkt der ersten TIE-spezifischen stationären Behandlung innerhalb des Studienhorizonts
- Nachweisbarer Versichertenstatus mindestens im ersten Quartal der operativen TIE-Behandlung und den drei folgenden Quartalen

Rein konservativ behandelte Patientinnen wurden damit in dieser Analyse nicht berücksichtigt. Patientinnen, die am 31. Dezember des Jahres der ersten operativen TIE-Behandlung ein Alter zwischen 18 und 34 hatten wurden in der jüngeren Subgruppe erfasst, Patientinnen mit einem Alter über 34 Jahre in der älteren Subgruppe. Unabhängig von der Diagnose dienten alle

weiblichen Versicherten, die zwischen dem 01.01.2008 und dem 31.12.2012 bei der AOK versichert waren und zwischen 18 und 59 Jahren alt waren, als Kontrollgruppe zur Abschätzung der attributablen Kosten der TIE. Als Index-Jahr wurden das Quartal mit der ersten operativen TIE-Behandlung sowie die drei folgenden Quartale definiert. Die übrigen Studienperioden, pre- und poststationär, wurden in 12-Monatsperioden vor bzw. nach dem Indexjahr eingeteilt. Auf Grund des gewählten Beobachtungszeitraums variierte damit die Anzahl der 12-Monatsperioden zwischen einer und maximal fünf Perioden in Abhängigkeit der Versichertendauer der eingeschlossenen Frauen. Nur Versicherte mit einem durchgängigen Versicherungsstatus vom Indexjahr bis zur letzten individuell verfügbaren 12-Monatsperiode wurden in der Analyse berücksichtigt.

## **1.5 Ergebnisse**

### **1.5.1 Systematische Literaturrecherche**

In der Literatursuche wurden insgesamt 633 Artikel identifiziert, von denen nach Ausschluss von Duplikaten, der Bewertung von Titel und Zusammenfassung letztlich 11 Artikel in die detaillierte Bewertung eingeschlossen wurden (10–13,15,28–33).

Von den eingeschlossenen Studien stammten vier Artikel aus Nord-Amerika (15,28,30,31), fünf aus Europa (11–13,29,33) und zwei waren internationale multizentrische Studien (10,32). Bis auf zwei Studien waren alle als Querschnittstudien konzipiert und der Beobachtungszeitraum schwankte zwischen einem einzelnen Krankenhausfall und zehn Jahren. In den meisten Arbeiten betrug der Beobachtungszeitraum 12 Monate. Die ausgewerteten Daten stammten in den meisten Studien aus Befragungen, nur vier Artikel werteten Abrechnungsdaten aus (13,15,28,30). Ein Artikel berichtete ausschließlich indirekte Kosten (32), vier Artikel analysierten allein direkte Kosten (13,15,28,30) und die übrigen Studien betrachteten beides. Die in den analysierten Studien berücksichtigten einzelnen Kostenarten variierten stark. Am häufigsten ausgewertet wurden ambulante Arztbesuche, Medikamentenkosten sowie der krankheitsbezogene Produktivitätsverlust. Am seltensten Berücksichtigung fanden die Kosten durch Freizeitverlust, private Zahlungen, Kosten für Kinderwunschbehandlungen, Transportkosten sowie Kosten familiärer Pflege.

Bei der Analyse der eingeschlossenen Artikel zeichneten sich drei Patientengruppen ab: 1.) neudiagnostizierte Frauen, 2.) Frauen, die schon vor Beginn der jeweiligen Studie diagnostiziert worden waren und 3.) Frauen mit unbekanntem Diagnosestatus. Durch diese Kategorisierung wurde eine Gegenüberstellung der Kosteninformationen aus den heterogenen Einzelstudien vereinfacht. In der Gruppe der neudiagnostizierten Frauen schwankten die Gesamtkosten zwischen 2.193 und 8.475 Int\$-PPP (15,28,30–33) pro Jahr. Bei bereits diagnostizierten Frauen lagen die Gesamtkosten zwischen 11.688 und 12.941 Int\$-PPP (10,13,29). In den beiden Studien ohne Angaben über den Diagnosestatus wurden Gesamtkosten von 7.273 bis 9.283

Int\$-PPP berichtet (11,12). In den Studien, die direkte und indirekte Kosten betrachtet haben, machten die indirekten Kosten den größeren Anteil der Gesamtkosten aus. In einer Studie waren die indirekten Kosten sogar circa 3,5 Mal höher als die direkten Kosten (29).

### 1.5.2 Krankheitskostenstudie I – Krankenhausdaten

2,397 Patientinnen wurden im Studienzentrum innerhalb des Beobachtungszeitraums operativ wegen TIE behandelt. Davon erfüllten 189 Fälle die Einschlusskriterien. Von diesen wurden 148 Fälle regulär abgerechnet und deren Kosteninformationen lagen vollständig vor. Von diesen eingeschlossenen Fällen war bei 13 Fällen die Blase betroffen, bei 135 Fällen der Darm. Die betroffenen Frauen waren im Mittel 34 Jahre alt (SD  $\pm 6,3$  Jahre), das durchschnittliche Alter bei Menstruationsbeginn lag bei 13 Jahren (SD  $\pm 1,7$  Jahre) und der BMI bei 23 (SD  $\pm 4,0$ ). Knapp dreiviertel der Fälle (76 %) hatten bereits vorher schon mindestens eine Endometriosediagnose, fast die Hälfte (47 %) der betroffenen Frauen hatten einen Kinderwunsch. Dabei wurde bei 32 % aller Fälle eine Sterilität nachgewiesen wovon 30 % eine primäre Sterilität zeigten. 35 % der analysierten Fälle waren bereits mindestens einmal schwanger gewesen und 25 % hatten mindestens ein Kind geboren. Insgesamt zeigten 95 % der Fälle multiple Symptome bei Krankenhausaufnahme. Jeder eingeschlossene Fall hatte mindestens eine zusätzliche Haupt- oder Nebendiagnose von Endometriose einer anderen Lokalisation als Darm oder Blase.

Im Durchschnitt waren die analysierten Fälle 11 Tage in stationärer Behandlung (SD  $\pm 3,8$  Tage) und wiesen im Mittel 15 Nebendiagnosen (SD  $\pm 5,0$ ) auf, wobei die Anzahl der Nebendiagnosen abhängig vom Schweregrad war. Die mittlere operative Behandlung dauerte 285 Minuten (SD  $\pm 111$  Minuten) und die durchschnittliche OP-Nutzung dauerte 368 Minuten (SD  $\pm 125$  Minuten). Die Anzahl der Nebendiagnosen und Prozeduren, die Schnitt-Naht-Zeit und die Nutzungszeit des OP-Saals stiegen mit höherem Schweregrad der TIE an und zeigten statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Schweregradgruppen. Der Hochberg-Test zeigte, dass die milde Gruppe sich signifikant von der schwer betroffenen Gruppe im Hinblick auf die mittlere Anzahl der Nebendiagnosen, der Prozeduren und der Dauer des operativen Eingriffs unterschied. In Bezug auf die Anzahl an Prozeduren war auch der Unterschied zwischen der milden und der moderaten Gruppe signifikant. Die Verweildauer und der PCCL stiegen mit höherem TIE-Schweregrad, zeigten aber keine statistische Signifikanz. Unabhängig vom Schweregrad hatten über die Hälfte der betroffenen Fälle (55 %) einen PCCL von 0.

Hauptsächlich drei DRGs bildeten die Grundlage für die Abrechnung mit den Krankenkassen: N34Z – „Große Eingriffe an Darm oder Harnblase bei Krankheiten und Störungen der weiblichen Geschlechtsorgane“ (51 % der Fälle), G17Z – „Andere Rektumsresektion ohne bestimmten Eingriff“ (23 % der Fälle) und G17B – „Andere Rektumsresektion ohne bestimmten Eingriff, außer bei bösartigen Neubildungen“ (11 % der Fälle), der vor 2012 der DRG-Code G17Z war.

Die durchschnittlichen Gesamtkosten pro Fall über alle rASRM-Stadien betragen 11.458 € (95%CI: 10.589-12.32 €). Dabei unterschieden sich die Kosten zwischen den drei Scheregradgruppen. In der milden Gruppe betragen die Gesamtkosten 9.428 € (7.821-11.034 €), in der moderaten Gruppe und in der Gruppe der schwer erkrankten Patientinnen jeweils 10.314 € (4.712-15.916 €) und 12.412 € (95%CI: 11.400-13.424 €). Der Hochberg-Test zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zwischen der milden und der schwer erkrankten Gruppe mit einem durchschnittlichen Unterschied von 2.984 €. Die Gesamtkosten über alle drei Subgruppen waren hauptsächlich auf die Personalkosten zurückzuführen (5.039 €; 95%CI: 4.679-5.400 €). Den zweitgrößten Anteil bildeten die Infrastrukturkosten (3.425 €; 95%CI: 3.202-3.648 €); den kleinsten Anteil der Gesamtkosten machten die Sachkosten aus (2.993 €; 95%CI 2.498-3.488 €).

### **1.5.3 Krankheitskostenstudie II – Krankenkassendaten**

Anhand der Einschlusskriterien konnten in den Routinedaten 825 TIE-Patientinnen für die Kostenanalyse identifiziert werden. Durchschnittlich waren diese Frauen 39 Jahre alt (SD +/- 8 Jahre); 270 Frauen (33 %) wurden der jüngeren und 555 Frauen (67 %) der älteren Subgruppe zugeordnet. Bei den Patientinnen wurden im Diagnosejahr (Indexjahr) neben der TIE am häufigsten Erkrankungen des Peritoneums, des kleinen Beckens und des Ileus diagnostiziert. In dieser Patientengruppe wurden am häufigsten Medikamente gegen Rheuma, gegen Ulkus und Reflux, sowie Analgetika und Antipyretika verschrieben. Im Indexjahr wurden die jährliche Gesamtkosten auf 12.868 € pro Patientin über alle Sektoren und Altersgruppen geschätzt. Wenn man das besonders teure Indexjahr außen vorlässt, variierten die jährlichen Gesamtkosten zwischen 544 € und 2.817 € pro betroffener Frau. Über den gesamten Analysezeitraum lagen die durchschnittlichen Gesamtkosten für die jüngere Altersgruppe im Mittel um 616 € höher als in der älteren Gruppe.

Für das Indexjahr zeigten sich pro Patientin durchschnittliche Krankenhauskosten von 11.236 €; durchschnittliche ambulanten Kosten von 789 €, mittlere Kosten für verschreibungspflichtige Medikamente von 784 € und Heilmittelkosten von 59 €. Bei der Betrachtung der anderen Zeitpunkte ohne Indexjahr schwanken die durchschnittlichen Krankenhauskosten pro Patientin zwischen 114 € und 1.360 €, die ambulanten Jahreskosten zwischen 338 € und 748 €, die Kosten für verschreibungspflichtige Medikamente zwischen 86 € und 886 € und die Kosten für Heilmittel zwischen 11 € und 131 €.

Zur Abschätzung der tatsächlich durch TIE verursachten Kosten, wurden die für die TIE-Population identifizierten durchschnittlichen Gesamtkosten und die durchschnittlichen Kosten der einzelnen Kostenarten den entsprechenden Kosten der Kontrollgruppe gegenübergestellt: erstens unter Einbezug der Kosten des Indexjahres, zweitens ohne die Kosten des Indexjahres. Die Unterschiede zwischen den durchschnittlichen Kosten der beiden Populationen wurden als

absolute Werte in Euro sowie als Kostenverhältnis dargestellt. Dieses Kostenverhältnis betrug über alle Kostenarten und Zeitpunkte für die Gesamtkosten 3,54 sowie 1,63 entsprechend über alle Zeitpunkte ohne das Indexjahr. Somit verursachten die TIE Patientinnen 3,5-mal höhere Kosten als die gleichaltrigen Kontrollversicherten.

## **1.6 Diskussion**

Um die Aussagekraft der einzelnen Studien und damit der vorliegenden Arbeit einordnen zu können, wird jeweils im ersten Schritt der Diskussion der einzelnen Fachpublikationen die Validität der verwendeten Datenquellen der Studien beleuchtet. Zur möglichst realitätsnahen Abbildung und Analyse des Versorgungsgeschehens bieten sich im Allgemeinen verschiedene Daten aus unterschiedlichen Quellen an. Dabei sind Primärdaten und Sekundärdaten zu unterscheiden (34). Werden Daten zu einem bestimmten Zweck erhoben und analysiert, so handelt es sich um Primärdaten. Sind die Daten aber bereits vorhanden, d.h. wurden bereits für einen Zweck erhoben und sollen nun für einen anderen Zweck ausgewertet werden, so handelt es sich im Rahmen der neuen Analyse um Sekundärdaten. Die vorliegende Arbeit stützt sich in allen drei Fachpublikationen auf Sekundärdaten. Im zweiten Schritt der Diskussion werden die Ergebnisse der drei Fachpublikationen wiederum einzeln in Bezug zur aktuellen Studienlage gesetzt und abschließend die Stärken und Schwächen des jeweiligen Vorgehens diskutiert.

### **1.6.1 Systematische Literaturrecherche**

#### **1.6.1.1 Datenvalidität einer systematischen Literaturrecherche**

Die Daten einer Übersichtsarbeit bieten eine große aktuelle und zumeist internationale Datengrundlage. Insbesondere wenn sie systematisch erfolgt ist, lässt sich die aktuelle verfügbare Datenlage gut abschätzen. Allerdings birgt eine Literaturrecherche auch einige Verzerrungspotentiale. Zum einen können nur die Artikel ausgewertet werden, die sich aufgrund der Suchkriterien identifizieren lassen. Zum anderen kann eine Übersichtsarbeit generell nur die Informationen auswerten, die in den eingeschlossenen Artikeln berichtet werden – es sei denn fehlende Informationen oder Rohdaten werden bei den Autoren erfragt. Durch ein streng systematisches Vorgehen und eine präzise a priori Formulierung der Ein- und Ausschlusskriterien lassen sich im Allgemeinen die Verzerrungspotentiale minimieren. Die große Schwierigkeit bleibt aber, in vielerlei Hinsicht heterogene Studien mit einander zu vergleichen. Insbesondere die Vergleichbarkeit von Kosten aus verschiedenen Ländern und Gesundheitssystemen und deren länderspezifischen Ressourcenverbräuche ist beschränkt (35). Wie in der vorliegenden Übersichtsarbeit können verschiedenen Preislevel zwischen den unterschiedlichen Ländern durch die Verwendung von Kaufkraftparitäten und dem Verbraucherpreisindex abgebildet werden. Dieses Vorgehen stellt zwar auch nur eine grobe Näherung dar, aber ermöglicht dennoch eine Gegenüberstellung der Kostenwerte. Zudem

werden häufig sehr unterschiedliche Kostenarten berücksichtigt, was die Vergleichbarkeit noch weiter einschränken kann. In der vorliegenden Übersichtsarbeit zeigte sich diese Schwierigkeit unter anderem am Beispiel der Medikamentenkosten. So können z.B. nur die stationär verabreichten Medikamente betrachtet werden, diese können aber auch Kosten für besondere Therapien wie z.B. einer Kinderwunschtherapie mit einschließen. Oder aber es werden auch die Medikamente aus Apotheken betrachtet, wobei es sich um nur die erstatteten Apothekenkosten oder aber auch um die selbstgezahlten Präparate handeln kann. Trotz Berücksichtigung dieser Schwierigkeiten, konnte die vorliegende Studie nicht alle Unterschiede zwischen den verschiedenen Gesundheitssystemen ausgleichen. Diese Schwäche der Daten muss bei der Interpretation oder Adaptation der Ergebnisse mit einbezogen werden.

#### **1.6.1.2 Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche**

Die aktualisierte systematische Zusammenfassung der international verfügbaren Literatur zu den Kosten der Endometriose im Allgemeinen zeigte elf sehr heterogene Studien im Hinblick auf das Studiendesign und die methodische Herangehensweise. Dabei fokussierten sich die Analysen weniger auf die Gesamtkosten der Endometriose als auf die Behandlungskosten der einhergehenden Symptome. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit deuten auf einen Zusammenhang zwischen der Höhe der jährlichen Kosten und der Dauer seit Endometriose-Diagnose. Die Gesamtkosten der Frauen mit länger vorliegender Diagnose lagen deutlich über den jährlichen Kosten neu diagnostizierter Patientinnen. Indirekte Kosten wurden hauptsächlich für länger diagnostizierte Frauen beschrieben, welche auch deutlich über den indirekten Kosten neu diagnostizierter Frauen lagen und zu den höheren Gesamtkosten führten. Die indirekten Kosten spiegeln den krankheitsbedingten Ausfall von Frauen im reproduktiven Alter und damit im produktiven Arbeitsalter wieder. Endometriose führt daher bei diesen Patientinnen zu hohen persönlichen und gesellschaftlichen Einbußen. Dieser Studienteil konnte zeigen, dass im Vergleich zur aktualisierten Übersichtsarbeit von Gao et al.(25) häufiger auf indirekte Kosten eingegangen wurde und sich nicht ausschließlich auf direkte Krankenhauskosten konzentriert wurde. Allerdings sind intangible Kosten in monetären Einheiten schwer zu erheben und wurden bisher bei Endometriosepatientinnen nicht berücksichtigt.

In 2007 hatten Simoens et al. (16) sieben methodische Eckpunkte für die Gestaltung zukünftiger Endometriosestudien empfohlen: 1) Fallkontrollstudiendesign zur besseren Unterscheidung von Endometriose und ihrer Symptome, 2) Detaillierte Beschreibung der Patientengruppe inkl. besonderem Fokus auf Jugendliche (auch von Gao et al (25) empfohlen), 3) Wahl eines inzidenzbasierten Ansatzes (inkl. Berücksichtigung von Rezidiven), 4) prospektive Erhebung von Primärdaten, 5) Fokus auf direkte nicht-medizinische Kosten und indirekte Kosten, 6) Kostenabschätzung auf Basis von aktuellen Ressourcenaufwendungen und nicht von Fallpauschalen, 7) Vergleich verschiedener Ansätze der operativen Diagnose und

Therapie sowie zwischen medizinischer und operativer Behandlungsweise. Die vorliegende Arbeit zeigt nun in wie weit diese Eckpunkte in der aktuellen Literatur Berücksichtigung fanden und dass einige Punkte auch immer noch nicht umgesetzt werden. Zu 1) nur zwei der elf eingeschlossenen Studien waren Fallkontrollstudien (28,33); zu 2) nur eine Arbeit berücksichtigte Jugendliche (10); zu 3) keine der Studien verwendete einen inzidenzbasierten Ansatz; zu 4) zwei Arbeiten basierten auf prospektiven Befragungen (10,29); zu 5) vier Artikel berichteten direkte nicht-medizinische Kosten (10,29,31,33) und sieben Studien erhoben indirekte Kostendaten (10–13,29,31,32); zu 6) sechs der Studien bewerteten einige oder alle Kosten anhand von Fallpauschalen (10–13,15,29); zu 7) keine Arbeit verglich unterschiedliche Behandlungsansätze, aber da die operative Therapie als Goldstandard angesehen wird, erscheint der Fokus der evaluierten Studien auf der operativen Behandlung nachvollziehbar. Zusammenfassend wurde somit nur das fünfte Kriterium (Fokus auf nicht-medizinische und indirekte Kosten) umfangreich in den aktuellen Studien adressiert.

Abgesehen von den beiden aktualisierten Übersichtsarbeiten lassen sich weitere Literaturreviews identifizieren (12,36,37). Allerdings waren diese entweder nicht als umfassende (12) oder systematische Arbeiten (36) konzipiert. Die eine mit der vorliegenden Arbeit vergleichbare Studie (37) war auf die Identifizierung direkter Kosten in unterschiedlichen Ländern ausgerichtet und berücksichtigte nicht den potentiellen Einfluss des Zeitpunkts der Diagnose im Zusammenhang mit der Erhebung.

#### **1.6.1.3 Stärken und Schwächen der Übersichtsarbeit**

Für die vorliegende Übersichtsarbeit wurde eine umfangreiche Literaturrecherche anhand einer systematischen Methodik durchgeführt und die relevanten Artikel mit etablierten Methoden evaluiert. Eine weitere Stärke ist die Berücksichtigung des Zeitpunkts der Datenerhebung wie auch des Zeitpunkts der Diagnose bei der Bewertung der Studienergebnisse. Die Diagnose kann meistens nur invasiv in Verbindung mit einem operativen Eingriff getroffen werden, der aufwändig und kostenintensiv ist. Der Zeitpunkt der Diagnose ist nicht mit der Dauer der Erkrankung gleich zu setzen, zumal durchschnittlich bis zu zehn Jahre bis zu einer Diagnose vergehen können (32,38,39). Er ermöglicht aber eine grobe Abschätzung, wie lange die Frau schon mindestens betroffen ist. Somit sind beides relevante Größen, die bei der Betrachtung der Endometriosekosten berücksichtigt werden müssen. Des Weiteren beschränkte sich die erfolgte Literatursuche auf Publikationen in deutscher, englischer oder spanischer Sprache. Dies könnte die Ergebnisse dahingehend beeinflusst haben, dass Studienergebnisse, deren Analysen in anderen Sprachen veröffentlicht wurden, nicht berücksichtigt worden sind. Die berücksichtigten Studien waren nicht nur heterogen in ihrer Methode, sondern auch nicht immer transparent in der angewendeten Kategorisierung von Kosten sowie in der Darlegung, ob reale Kosten oder administrative Preise verwendet wurden. Auch solche Ungenauigkeiten wirken sich auf die Aussagekraft der Ergebnisse aus.

## **1.6.2 Krankheitskostenstudie I – Krankenhausdaten**

### **1.6.2.1 Datenvalidität von Patientendaten (Krankenhausdaten)**

In diesem Teil der Arbeit wurde zur gesundheitsökonomischen Analyse auf Patientendaten und patientenbezogene Controllingdaten eines spezialisierten Krankenhauses zurückgegriffen. Patientendaten könnten je nach Dokumentationszweck Primär- und Sekundärdaten sein. Die hier verwendeten Daten wurden zur Dokumentation des Therapiegeschehens von mehr als 2.300 Patientinnen in diesem Endometriosezentrum erhoben. Da die Erhebung nicht primär zur gesundheitsökonomischen Betrachtung der Endometriose bzw. der TIE erfolgte, können die Daten hier als Sekundärdaten verstanden werden. Im Gegensatz zu Routinedaten enthalten solche Patientendaten neben detaillierten Informationen zu klinischen Parametern auch weitere patientenbezogene Daten. Somit konnte neben umfangreichen Patientencharakteristika auch die im Rahmen der Anamnese erhobene Krankengeschichte inklusive der aufgetretenen Symptome auf Ebene der einzelnen Patientin beleuchtet werden. Die Controllingdaten lagen zu Abrechnungszwecken, zur Berichtslegung gegenüber dem INEK und zu internen Dokumentationszwecken bereits vor und konnten ohne großen Mehraufwand in der Analyse berücksichtigt werden. Bei den Controllingdaten handelt es sich im Gegensatz zu Routinedaten um reale Kostenangaben pro Patientin und nicht um fallpauschalenbasierte Abrechnungsdaten. Allerdings ist zu beachten, dass Daten aus nur einem Zentrum zwar mit einer hohen internen, aber einer niedrigen externen Validität einhergehen. Das muss bei der Interpretation und einer eventuellen Übertragung der Ergebnisse berücksichtigt werden.

### **1.6.2.2 Ergebnisse der Krankheitskostenstudie I – Krankenhausdaten**

Soweit bekannt, ist dieser Studienteil die erste Analyse retrospektiv erhobener direkter TIE-Kosten eines Leistungserbringers, bei der unter Berücksichtigung der Lokalisation die Kosten der besonders schwer erkrankten TIE-Patientinnen evaluiert wurden. Diese Studie konzentriert sich auf die TIE von Darm und Blase und bildet dazu die reale Krankenhauskosten ab, welche die tatsächlichen Kosten der Erkrankung realistischer abbilden als administrative Preise (z.B. Fallpauschalen). Die Fallzahl von 148 Fällen gibt eine fundierte Abschätzung der Häufigkeit der Darm- und Blasen-TIE in einem spezialisierten Zentrum in Deutschland über den Zeitraum von fünf Jahren. Dabei überrascht es nicht, dass die dargelegten Kostenwerte wesentlich höher liegen als anderweitig beschriebene Kosten basierend auf Fallpauschalen. Es ist zu vermuten, dass in einem spezialisierten Endometriosezentrum der Anteil an komplizierten und damit besonders kostenintensiven Fällen größer ist als in nicht spezialisierten Krankenhäusern. Dadurch könnten die durchschnittlichen TIE-Kosten natürlich überschätzt worden sein. Es wurden drei Subgruppen unterscheiden, die durch den Schweregrad der TIE anhand des rASRM-Scores gebildet wurden. Daneben existiert noch der ENZIAN-Score, der zwar in Bezug auf die TIE den Status anhand von mehr Kategorien abbildet, damit aber auch komplexer ist.

Eine einfache Kategorisierung wäre damit nicht möglich gewesen. Trotz der umfangreichen Datenbasis des Endometriosezentrums waren schon die Fallzahlen der drei rASRM-Subgruppen nicht sehr groß. Durch eine größere Anzahl an Subgruppen hätten sich noch kleinere Fallzahlen ergeben.

Die in dieser Publikation erhobenen Kostendaten liegen weit aus höher als die Ergebnisse zweier ähnlicher internationaler Studien (10,12), die sich mit Endometriose im Allgemeinen beschäftigten und auf Befragungen basierten. In diesen Studien wurden die kostenrelevanten Ressourcenverbräuche bei den Betroffenen erfragt und dann bepreist, sodass Erinnerungsverzerrungen („Recall Bias“) der Patientinnen die Angaben verfälscht haben können. Des Weiteren wurden beide Umfragen aus der gesellschaftlichen Perspektive durchgeführt. Die Ergebnisse sind damit nicht mit dieser vorliegenden Fachpublikation vergleichbar. Auch die Ergebnisse zweier deutscher Krankheitskostenstudien (11,13) lagen weit unter den Kostenergebnissen dieser Publikation. Aber auch diese Studien untersuchten nicht TIE sondern Endometriose im Allgemeinen. Eine dieser Arbeiten basierte auf einer Umfrage (11), die Zweite auf fallpauschalenbezogenen Abrechnungsdaten (13), sodass auch deren Vergleichbarkeit beschränkt ist.

#### **1.6.2.3 Stärken und Schwächen der Krankheitskostenstudie I – Krankenhausdaten**

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie bieten eine sehr gute Datengrundlage für die schweren Endometriosearten des Darms und der Blase. Der Fokus auf diese beiden Unterarten ist eine Stärke der Studie. Da TIE der Harnwege nur bei 1 % der Endometriosepatientinnen vorliegt (40), erscheint die Fallzahl von 13 Blasenendometriose für ein einzelnes Behandlungszentrum ausreichend belastbar. Zudem basierten die Annahmen der Kostenanalyse auf einem konservativen Ansatz, sodass eher von einer Unter- als von einer Überschätzung der Kosten ausgegangen werden kann. Die Schwierigkeit, die dokumentierten Kosten eindeutig der TIE zuzuschreiben, stellt im Gegensatz eine Schwäche der vorliegenden Arbeit dar. Durch das gewählte Studiendesign - retrospektive Sekundärdatenanalyse eines Leistungserbringers – lassen sich die ökonomischen Auswirkungen einer TIE nicht vollumfänglich abbilden, da indirekte Kosten, private Ausgaben etc. nicht berücksichtigt werden.

### **1.6.3 Krankheitskostenstudie II – Krankenkassendaten**

#### **1.6.3.1 Datenvalidität von Routinedaten**

Mit der Nutzung von Sozialversicherungsdaten einer gesetzlichen Krankenkasse fand eine weitere mögliche Datenquelle für gesundheitsökonomische Analysen Anwendung. Es handelte sich hierbei um Daten der größten deutschen Krankenkasse – AOK, die Gesundheitskasse – mit einem Marktanteil von 35 %, die eine Abschätzung der Kosten auf nationalem gesetzlichem Krankenversicherungs(GKV)-Niveau ermöglichten. Zwar stellt sich damit das Problem der begrenzten Repräsentativität, da nur die Daten einer einzigen Krankenkasse analysiert wurden,

dennoch bieten solche Daten ein großes Potential für gesundheitsökonomische Analysen und finden häufig in der Versorgungsforschung Verwendung (34). Da die Daten bereits vorlagen und nur die relevanten Datensätze identifiziert und extrahiert werden mussten, konnte eine solche Datengewinnung recht aufwandsarm erfolgen. Routinedaten sind im Vergleich zu anderen Datenquellen (z.B. Patientenbefragungen) wesentlich genauer, da es sich um standardisierte Informationen unabhängig von der Erinnerung der Patientinnen handelt, die nicht durch einen „Recall-Bias“ verzerrt werden können. Darüber hinaus handelt es sich um sektorenübergreifende Informationen. Dabei ist besonders vorteilhaft, dass durch die Abbildung patientenspezifischer Daten im Zeitverlauf eine longitudinale Abbildung von Kostenverläufen ermöglicht wird. Allerdings ist die Datenqualität stark von der Datenvollständigkeit durch die Berücksichtigung von Kostenarten wie der privaten Ausgaben, dem Freizeitverlust und Ähnlichen sowie der Kodierqualität abhängig. Aber auch die krankenkassenspezifische Morbiditätsstruktur wie auch der sozioökonomische Status könnten die Auswertungsergebnisse beeinflussen. Nachteilig ist des Weiteren, dass Routinedaten keine direkten Informationen über den Schweregrad der Erkrankung oder die Symptomverbesserung nach einer Behandlung beinhalten. Solche Informationen können nur über Surrogatparameter wie z.B. dem Inanspruchnahmeverhalten von Leistungen zur Ableitung von Erkenntnissen über den Schweregrad abgeschätzt werden. Auch die Behandlungsmethoden werden nur indirekt über die OPS-Kodes abgebildet. Wenn Routinedaten zudem, wie in der vorliegenden Arbeit, nur als aggregierte Daten vorliegen, können auch nur generalisierte Aussagen getroffen werden. Eine Auswertung auf individueller Versichertenebene ist nicht möglich und auch ein Matching der Daten auf Einzelfallebene mit Daten der allgemeinen Versichertenpopulation lässt sich damit nicht durchführen. Diese Nachteile sollte bei einer Übertragung der Schlussfolgerungen auf andere Patientengruppen oder Gesundheitssysteme Berücksichtigung finden.

#### **1.6.3.2 Ergebnisse der Krankheitskostenstudie II – Krankenkassendaten**

Auch diese Fachpublikation stellt die erste bekannte Analyse von TIE-Kosten aus der Perspektive eines deutschen Kostenträgers dar, bei der unter Berücksichtigung der Lokalisationen Darm und Blase die Kosten der besonders schwer erkrankten TIE-Patientinnen evaluiert wurden. Dabei wurden die Kosten auch für zwei altersabhängige Subgruppen betrachtet: eine jüngere und eine ältere Gruppe. Zusätzlich wurden die durchschnittlichen Kosten der TIE-Patientinnen über bis zu fünf Jahre den durchschnittlichen Kosten aller versicherten Frauen bei dem Kostenträger im selben Zeitraum gegenübergestellt. Es zeigte sich, dass das Jahr der ersten Operation das teuerste Jahr war und die stationären Kosten den größten Kostenfaktor ausmachten. Eine Operation stellt den Goldstandard bei der TIE-Behandlung von Darm und Blase dar und ist meistens sehr komplex und ressourcenaufwändig. In dem vorliegenden Studienteil zeigte sich, dass ein Jahr vor der Operation die

Krankenhauskosten und Medikamentenkosten der jüngeren Subgruppe die der Älteren überstiegen. Die Medikamentenkosten blieben auch nach der Operation wesentlich höher als die der älteren Subgruppe, was aber durch die Medikamentenkosten andere Nebendiagnosen verursacht wurde. Die hohen Krankenhauskosten in den Jahren nach der Operation lassen sich vermutlich auf die hohen Komplikations- und Rückfallraten bei Darm- und Blasenendometriose zurückführen. Auch für diesen Teil gibt es nur Studien, die Endometriose im Allgemeinen beleuchten. Die europäischen Befragungen trugen dazu vergleichbare Kosten zusammen (10,12,29), eine deutsche Umfrage sogar niedrigere Kosten (11). Eine amerikanische Routinedatenanalyse mit ähnlichem Studiendesign wie der vorliegende Studienteil berichtete höhere jährliche Gesamtkosten der Endometriosepatientinnen (28).

Wenn man diesen Studienteil mit dem vorhergegangenen – Krankenhauskosten-Teil – vergleicht, zeigt sich, dass die dort beschriebenen stationären Kosten ähnlich hoch sind wie die hier erhobenen Kosten des Indexjahres, d.h. des Jahres der ersten operativen Behandlung.

### **1.6.3.3 Stärken und Schwächen der Krankheitskostenstudie II – Krankenkassendaten**

Durch die niedrige Prävalenz der Darm- und Blasen-TIE sowie der Einschränkung auf Patientinnen mit kontinuierlichem Versichertenstatus kann die zugrundeliegende Fallzahl von n=825 als solide angesehen werden. Da die Studie als longitudinale Sekundärdatenanalyse die Daten zu verschiedenen Zeitpunkten vor und nach der operativen Behandlung betrachtet, bildet sie die verschiedenen Krankheitsverläufe ab und ermöglicht damit einen umfassenden Blick auf die TIE. Zudem wurde die Patientengruppe durch eine Verknüpfung der Diagnosen und der relevanten Prozeduren präzise definiert und konzentriert sich damit ausschließlich auf die schwer erkrankten TIE-Fälle. Dadurch wurde die generelle Fallzahl von Patientinnen mit TIE verkleinert, aber die Kostenwerte können genauer der Darm- und Blasen-TIE zugeordnet werden. Allerdings kann dennoch die Auswirkung anderer Indikationen auf die Kostenwerte nicht vollständig ausgeschlossen werden. Des Weiteren wurden die verwendeten Daten altersadjustiert ausgewertet, aber die krankenkassenspezifische Morbiditätsstruktur wie auch der sozioökonomische Status konnten nicht methodisch berücksichtigt werden und könnten die Ergebnisse verzerrt haben. Auch Kodierfehler, fehlende Diagnosen oder Diagnosefehler könnten die verwendeten Daten beeinflusst haben und konnten nicht ausgeschlossen werden. Diese Schwächen der Studie sind der Tatsache geschuldet, dass keine Rohdaten zur Analyse vorlagen, sondern nur auf das Niveau der Gesamtgesellschaft aggregierte Daten nach Altersgruppen. Somit waren auch keine individuell gematchten Kontrollen möglich. Um dennoch eine Abschätzung der krankheitsbezogenen Kosten durchzuführen, wurden die TIE-Kosten den Kosten der allgemeinen weiblichen Versicherten gegenübergestellt. Da die jährlichen Gesamtkosten mehr als dreimal so hoch sind als die Kosten der vergleichbaren allgemeinen Versicherten, lässt sich das Kostengefälle zwischen der Betroffenen von Darm- und Blasen-TIE

gegenüber der normalen weiblichen Bevölkerung trotzdem abschätzen. Allerdings müssten zu einer fundierten Abschätzung dieses Gefalles auch indirekte Kosten einbezogen werden.

## 1.7 Fazit der vorliegenden Arbeit

Endometriose bedeutet eine erhebliche finanzielle Belastung für die Betroffenen und für das jeweilige Gesundheitssystem. Wie von Simoens et al. (16) dargelegt, ergibt sich diese Belastung aus dem chronischen Charakter der Erkrankung, wie auch aus den teuren operativen wie medikamentösen Behandlungen. Zudem wird durch die Erkrankung die Lebensqualität wie auch die Erwerbsfähigkeit von Frauen im reproduktiven und damit auch erwerbsfähigen Alter in hohem Maße beeinflusst und verursacht so hohe indirekte Kosten. Die vorliegende Studie liefert Anhaltspunkte, dass der Zeitverzug zwischen Auftreten von Symptomen und einer Diagnose eventuell die finanzielle Belastung noch verstärkt. Um eine adäquate Behandlung zeitnah einleiten zu können, sollten niedergelassene Gynäkologinnen und Gynäkologen bei den entsprechenden Symptomen eine Endometriose noch früher in Betracht ziehen. Die finanzielle Belastung könnte durch eine zeitnahe Diagnostik und eine schnelle Einleitung der Therapie langfristig reduziert werden.

Der größte Teil der aktuellen gesundheitsökonomischen Literatur lässt die Lokalisation von Endometrioseherden außer Acht. Jedoch variiert die Vielfalt der Symptome in Abhängigkeit zu ihrer Lokalisation und damit auch die einhergehenden Behandlungsoptionen. Besonders die TIE von Darm und Blase sind schwerwiegende Unterarten der Endometriose mit einem hohen Risiko für Komplikationen und Rezidiven. Zwei der drei Studienteile konzentrierten sich auf die Darm- und Blasen-TIE und stellen somit die ersten Studien dar, in denen die Kosten der Endometriose stratifiziert nach Lokalisationen der Herde betrachtet wurden. Für diese beiden Lokalisationen konnte gezeigt werden, dass die TIE-verursachten Kosten vor einer Operation ansteigen und in dem Jahr der Operation am höchsten sind. Die meist sehr komplexe operative Behandlung verursacht diese hohen Kosten. Die direkten Behandlungskosten sind vom Schweregrad der TIE abhängig. Entgegen der Erwartung sinken die direkten Behandlungskosten auch nicht nach der umfassenden operativen Behandlung, sondern steigen danach noch weiter an. Dies kann zum einen auf den chronischen Charakter der Erkrankung zurückgeführt werden, zum anderen gehen solche umfangreichen Operationen auch immer mit einem Komplikationsrisiko einher. Auch ohne negative Folgen einer Operation schließen sich zusätzlich für viele betroffene Frauen z.B. langwierige und teure Kinderwunschbehandlungen an.

Auch wenn die Kosten der operativen Behandlung einer TIE von Darm und Blase hoch sind, kann durch die Studiendesigns der vorliegenden Fachpublikationen keine Aussage über die Kosten für Patientinnen und Gesellschaft getroffen werden, wenn man die umfangreichen Operationen nicht durchführen würde. Jedoch können Krankheitskostenstudien helfen die

Entscheider im Gesundheitssystem weiter für die Erkrankung Endometriose im Allgemeinen und TIE im Speziellen zu sensibilisieren und über eine bessere Ressourcenallokation im Gesundheitswesen zu informieren. So würden frühzeitigere Behandlungen zwar zeitnahe Belastungen für das Gesundheitssystem bedeuten, könnten allerdings schwerwiegendere Folgekosten in der Zukunft verringern, wenn nicht vermeiden.

Durch eine höhere Aufmerksamkeit für die Erkrankung im medizinischen wie auch gesellschaftlichen Kontext könnte die Zeit zwischen Neuerkrankung und Diagnose möglicherweise verkürzt werden. Da ein längerer Zeitraum zwischen Erstdiagnose und operativer Behandlung anscheinend mit höheren Kosten pro Patientin einhergeht, wie die vorliegende Arbeit vermuten lässt, könnten durch eine zeitnähere Behandlung nach der Diagnose auch die ökonomischen Auswirkungen der TIE verringert werden. Weitergehende Kostenstudien, insbesondere zu den indirekten Kosten, sind notwendig um das Wissen über die finanziellen Folgen der TIE in Abhängigkeit von ihren Lokalisationen zu vervollständigen.

## 1.8 Literaturverzeichnis

1. Kennedy S, Bergqvist A, Chapron C, D'Hooghe T, Dunselman G, Greb R, Hummelshoj L, Prentice A, Saridogan E. ESHRE guideline for the diagnosis and treatment of endometriosis. *Hum Reprod* 2005;20(10):2698–704.
2. Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol* 1927;14(4):422–69.
3. Leyendecker G, Wildt L. A new concept of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair (TIAR). *Horm Mol Biol Clin Investig* 2011;5(2):125–42.
4. Leyendecker G, Bilgicyildirim A, Inacker M, Stalf T, Huppert P, Mall G, Böttcher B, Wildt L. Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation. An MRI study. *Arch Gynecol Obstet* 2015;291(4):917–32.
5. Dunselman GAJ, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, Heikinheimo O, Horne AW, Kiesel L, Prentice A, Saridogan E, Soriano D, Nelen W. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod* 2014;29(3):400–12.
6. Ulrich U, Buchweitz O, Greb R, Keckstein J, von Leffern I, Oppelt P, Renner SP, Sillem M, Stummvoll W, De Wilde RL, Schweppe KW. National German Guideline (S2k): Guideline for the Diagnosis and Treatment of Endometriosis, AWMF Registry No.015-045. *Geb Fra* 2014;74(12):1104–18.

7. Ebert AD, Mpinou L, Koltermann K, Romanova D, Halis G. Klinische Ansätze der operativen, endokrinen und medikamentösen Schmerztherapie bei symptomatischer tiefinfiltrierender Endometriose. *forMED* 2012;3:32–45.
8. Fauconnier A, Chapron C. Endometriosis and pelvic pain: epidemiological evidence of the relationship and implications. *Hum Reprod Update* 2005;11(6):595–606.
9. Abrao MS, Dias JA, Bellelis P, Podgaec S, Bautzer CR, Gromatsky C. Endometriosis of the ureter and bladder are not associated diseases. *Fertil Steril* 2009;91(5):1662–7.
10. Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, Brodsky V, Canis M, Colombo GL, DeLeire T, Falcone T, Graham B, Halis G, Horne A, Kanj O, Kjer JJ, Kristensen J, Lebovic D, Mueller M, Vigano P, Wulschleger M, D'Hooghe T. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod* 2012;27(5):1292–9.
11. Brandes I, Kleine-Budde K, Mittendorf T. Cost of illness of endometriosis. *Geb Fra* 2009;69(10):925–30.
12. Prast J, Oppelt P, Shamiyeh A, Shebl O, Brandes I, Haas D. Costs of endometriosis in Austria: a survey of direct and indirect costs. *Arch Gynecol Obstet* 2013;288(3):569–76.
13. Oppelt P, Chavtal R, Haas D, Reichert B, Wagner S, Müller A, Lermann JH, Renner SR. Costs of in-patient treatment for endometriosis in Germany 2006: an analysis based on the G-DRG-Coding. *Gynecol Endocrinol* 2012;28(11):903–5.
14. Mathias SD, Kuppermann M, Liberman RF, Lipschutz RC, Steege JF. Chronic pelvic pain: prevalence, health-related quality of life, and economic correlates. *Obstet Gynecol* 1996;87(3):321–7.
15. Mirkin D, Murphy-Barron C, Iwasaki K. Actuarial analysis of private payer administrative claims data for women with endometriosis. *J Manag Care Pharm* 2007;13(3):262–72.
16. Simoens S, Hummelshoj L, D'Hooghe T. Endometriosis: cost estimates and methodological perspective. *Hum Reprod Update* 2007;13(4):395–404.
17. Fourquet J, Báez L, Figueroa M, Iriarte RI, Flores I. Quantification of the impact of endometriosis symptoms on health-related quality of life and work productivity. *Fertil Steril* 2011;96(1):107–12.
18. Chapron C, Chopin N, Borghese B, Foulot H, Dousset B, Vacher-Lavenu MC, Vieira M, Hasan W, Bricou A. Deeply infiltrating endometriosis: pathogenetic implications of the anatomical distribution. *Hum Reprod* 2006;21(7):1839–45.
19. Chapron C, Bourret A, Chopin N, Dousset B, Leconte M, Amsellem-Ouazana D, de Ziegler D, Borghese B. Surgery for bladder endometriosis: long-term results and concomitant management of associated posterior deep lesions. *Hum Reprod* 2010;25(4):884–9.
20. Schäfer SD, Brüning K, Fiori W, Kiesel L, Buchweitz O. Does the current DRG system reflect the reality of operative endometriosis therapy? *Geb Fra* 2008;68(11):1089–94.

21. Alkatout I, Egberts J, Mettler L, Doniec M, Wedel T, Jünemann K, Becker T, Jonat W, Schollmeyer T. Interdisciplinary diagnosis and treatment of deep infiltrating endometriosis. *Zentralbl Chir* 2016;141(06):630–8.
22. Koninckx PR, Ussia A, Adamyan L, Wattiez A, Donnez J. Deep endometriosis: definition, diagnosis, and treatment. *Fertil Steril* 2012;98(3):564–71.
23. Vignali M, Bianchi S, Candiani M, Spadaccini G, Oggioni G, Busacca M. Surgical treatment of deep endometriosis and risk of recurrence. *J Minim Invasive Gynecol* 2005;12(6):508–13.
24. Sibiude J, Santulli P, Marcellin L, Borghese B, Dousset B, Chapron C. Association of history of surgery for endometriosis with severity of deeply infiltrating endometriosis. *Obstet Gynecol* 2014;124(4):709–17.
25. Gao X, Outley J, Botteman M, Spalding J, Simon JA, Pashos CL. Economic burden of endometriosis. *Fertil Steril* 2006;86(6):1561–72.
26. Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK). Kalkulation von Fallkosten - Handbuch zur Anwendung in Krankenhäusern. Version 3.0. Düsseldorf, Deutschland: Deutsche Krankenhaus Verlagsgesellschaft mbH, 2007. (Access Apr 23, 2015, at [http://www.g-drg.de/cms/Kalkulation2/DRG-Fallpauschalen\\_17b\\_KHG/Kalkulationshandbuch](http://www.g-drg.de/cms/Kalkulation2/DRG-Fallpauschalen_17b_KHG/Kalkulationshandbuch).)
27. Canis M, Donnez JG, Guzick DS, Halme JK, Rock JA, Schenken RS, Vernon MW. Revised american society for reproductive medicine classification of endometriosis: 1996. *Fertil Steril* 1997;67(5):817–21.
28. Fuldeore M, Yang H, Du EX, Soliman AM, Wu EQ, Winkel C. Healthcare utilization and costs in women diagnosed with endometriosis before and after diagnosis: a longitudinal analysis of claims databases. *Fertil Steril* 2015;103(1):163–71.
29. Klein S, D’Hooghe T, Meuleman C, Dirksen C, Dunselman G, Simoens S. What is the societal burden of endometriosis-associated symptoms? A prospective Belgian study. *Reprod Biomed Online* 2014;28(1):116–24.
30. Fuldeore M, Chwalisz K, Marx S, Wu N, Boulanger L, Ma L, Lamothe K. Surgical procedures and their cost estimates among women with newly diagnosed endometriosis: a US database study. *J Med Econ* 2011;14(1):115–23.
31. Levy AR, Osenenko KM, Lozano-Ortega G, Sambrook R, Jeddi M, Bélisle S, Reid RL. Economic burden of surgically confirmed endometriosis in Canada. *J Obstet Gynaecol Can* 2011;33(8):830–7.
32. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d’ Hooghe T, de Cicco Nardone F, de Cicco Nardone C, Jenkinson C, Kennedy SH, Zondervan KT. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *Fertil Steril* 2011;96(2):366–373.

33. Simoens S, Meuleman C, D'Hooghe T. Non-health-care costs associated with endometriosis. *Hum Reprod* 2011;26(9):2363–7.
34. Reinhold T, Andersohn F, Hessel F, Brüggjenjürgen B, Willich SN. The use of routine data of statutory health insurance (SHI) in health economic research – analysis of applicability. *Gesundh ökon Qual manag* 2011;16(03):153–9.
35. Reinhold T, Brüggjenjürgen B, Schlander M, Rosenfeld S, Hessel F, Willich SN. Economic analysis based on multinational studies: methods for adapting findings to national contexts. *J Public Health* 2010;18(4):327–35.
36. Brandes I. Die Patientin mit chronischem Unterbauchschmerz in der Versorgungsrealität. In: Sillem M, Siedentopf F, Mechsner S, eds. *Leitsymptom chronischer Unterbauchschmerz der Frau*. Berlin, Deutschland: Springer Medizin, 2015:131–49.
37. Soliman AM, Yang H, Du EX, Kelley C, Winkel C. The direct and indirect costs associated with endometriosis: a systematic literature review. *Hum Reprod* 2016;31(4):712–22.
38. Greene R, Stratton P, Cleary SD, Ballweg ML, Sinaii N. Diagnostic experience among 4,334 women reporting surgically diagnosed endometriosis. *Fertil Steril* 2009;91(1):32–9.
39. Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, Niehues C, Oppelt P, Haas D, Tammaa A, Salzer H. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum Reprod* 2012;27(12):3412–6.
40. Schneider A, Touloupidis S, Papatsoris AG, Triantafyllidis A, Kollias A, Schweppe KW. Endometriosis of the urinary tract in women of reproductive age. *Int J Urol* 2006;13(7):902–4.

## 2 Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Katharina Cheryl Koltermann, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema „Ökonomische Konsequenzen der tief infiltrierenden Darm- und Blasenendometriose“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -[www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Meine Anteile an den ausgewählten Publikationen entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben sind. Sämtliche Publikationen, die aus dieser Dissertation hervorgegangen sind und bei denen ich Autor bin, entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

---

Unterschrift

### 3 Ausführliche Anteilserklärung an den erfolgten Publikationen

Katharina Cheryl Koltermann hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

#### 3.1 Systematische Literaturrecherche (Publikation 1)

*Koltermann KC, Dornquast C, Ebert AD, Reinhold T. Economic burden of endometriosis: A systematic review. Ann Reprod Med Treat 2017;2(2):1015.*

##### Beitrag im Einzelnen

###### 3.1.1.1 Konzeption der Studie:

Nach Sichtung der verfügbaren Übersichtsarbeiten entwickelte die Promovendin die Idee einer Aktualisierung der bis dahin existierenden Arbeiten. Mit den Koautoren diskutierte sie die Ausgestaltung der Aktualisierung, die Ein- und Ausschlusskriterien zur Identifikation der relevanten Studien, das Design der Synopse, die Kriterien der Auswertungen sowie die geplante Darstellung der Ergebnisse.

###### 3.1.1.2 Literaturrecherche:

Die Literaturrecherche zur Identifikation relevanter Publikationen wurde durch die Promovendin eigenständig in den Datenbanken durchgeführt. Die Bewertung der Publikationen erfolgte mit einer Koautorin. Dabei wurden diskrepante Bewertungen bilateral diskutiert. Wenn kein Konsens gefunden werden konnte, wurde ein unbeteiligter Koautor einbezogen.

###### 3.1.1.3 Methodik:

Sowohl vor Beginn als auch während der Recherche und der Auswertung diskutierte die Promovendin die systematische Methode zur Identifikation relevanter Studien, die Bewertung dieser sowie die Synthese der Ergebnisse der einzelnen Studien mit den Koautoren. Dabei brachte sie basieren auf ihrer Erfahrungen in der evidenz-basierten Medizin eigene methodische Vorschläge mit ein.

###### 3.1.1.4 Datenanalyse:

Die Promovendin führte die Auswertung der eingeschlossenen Studien und die Synthese der Ergebnisse selbstständig durch und wurde bei auftretenden Fragen von den Koautoren beraten.

###### 3.1.1.5 Ergebnisdarstellung:

Die Darstellungen der Ergebnisse wurden von der Promovendin vorgeschlagen und von ihr mit den Koautoren abgestimmt. Alle Tabellen sowie das Flussdiagramm in der Publikation wurden von der Promovendin eigenständig in ‚MS Word‘ bzw. ‚MS Powerpoint‘ erstellt. Die Ergebnisse wurden von der Promovendin interpretiert, anschließend mit den Koautoren diskutiert und dann von ihr verschriftlicht.

###### 3.1.1.6 Diskussion und Schlussfolgerung:

Die Ergebnisse der Studie wurden von der Promovendin unter Berücksichtigung der Stärken und möglicher Limitationen des eigenen Vorgehens kritisch beleuchtet und in den aktuellen wissenschaftlichen Kontext eingeordnet.

###### 3.1.1.7 Erstellen des Manuskriptes:

Die Promovendin verfasste den ersten Entwurf des Manuskriptes komplett eigenständig. Anschließend wurden von ihr Verbesserungsvorschläge von den Koautoren eingesammelt, von denen sie die relevanten Vorschläge dann selbstständig umsetzte und einpflegte. Auch die Kommunikation mit dem wissenschaftlichen Journal verantwortete die Promovendin eigenständig und sie verfasste das Anschreiben zum Einreichen des Manuskriptes bei der *Zeitschrift für Evidenz Fortbildung und Qualität im Gesundheitswesen (ZEFQ)*. Nach Ablehnung

der Studie bei diesem wissenschaftlichen Journal recherchierte sie selbstständig eine andere Option und führte die Kommunikation mit dem gewählten Journal *Annals of Reproductive Medicine and Treatment*.

#### **3.1.1.8 Überarbeitung des Manuskripts im Rahmen des Peer-Review-Prozesses:**

Die Promovendin erstellte einen Entwurf der Antworten an die Reviewer und arbeitete alle sinnvollen Änderungsvorschläge der Reviewer in das Manuskript ein. Ihren Entwurf des Antwortschreibens und des Manuskripts diskutierte sie daraufhin mit den Koautoren. Nach der Abstimmung mit den Koautoren finalisierte sie das Manuskript und das Antwortschreiben und formulierte ein Anschreiben zum Wiedereinreichen des Manuskriptes. Sie kommunizierte mit der Zeitschrift bis die Studie veröffentlicht wurde.

## **3.2 Krankheitskostenstudie I (Publikation 2)**

*Koltermann KC, Thiel-Moder U, Willich SN, Reinhold T, Ebert AD. Health economic burden of deep infiltrating endometriosis surgically treated in a referral center. JEPPD 2016;8(2):46-54.*

### **Beitrag im Einzelnen:**

#### **3.2.1.1 Konzeption der Studie:**

Einer der Koautoren entwickelte gemeinsam mit der Promovendin die Fragestellung und das Studiendesign. Er koordinierte die Zusammenarbeit mit den für die entsprechenden Daten verantwortlichen Mitarbeitern im Vivantes Humboldt-Klinikum Berlin inklusive dem Datenschutzbeauftragten. Die Promovendin diskutierte mit den verantwortlichen Personen sowie den Koautoren den Ein- und Ausschluss möglicher Variablen für die Auswertungen sowie die geplante Darstellung der Ergebnisse.

#### **3.2.1.2 Literaturrecherche:**

Die Literaturrecherche zur Identifikation relevanter Publikationen zur Einordnung der eigenen Studienergebnisse wurde durch die Promovendin eigenständig durchgeführt. Die Koautoren nannten ihr dann noch ergänzende Publikationen zu den von ihr identifizierten Artikeln.

#### **3.2.1.3 Methodik:**

Die Promovendin besprach die Methoden zur Definition des relevanten Patientinnenkollektivs, den Umgang mit den unterschiedlichen Daten sowie die Auswertung der identifizierten Patientinnendaten vor Beginn und während der statistischen Analysen mit den Koautoren. Dabei brachte sie während der Analysen eigene methodische Ansätze ein. Bei der Identifikation von fehlerhaften Datensätzen half sie der zuständigen Mitarbeiterin vom Humboldt-Klinikum und Koautorin diese, wenn möglich, zu korrigieren.

#### **3.2.1.4 Datenanalyse:**

Im Vorhinein erstellte die Promovendin einen statistischen Analyseplan für die Datenanalyse, der gemeinsam mit der Statistikerin des Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie diskutierte und finalisiert wurde. Die computergestützte Datenanalyse implementierte die Promovendin eigenständig in dem Analyseprogramm ‚SPSS‘. Die Datenanalyse wurde von ihr eigenständig durchgeführt und bei Fragen wurde sie von der Statistikerin und den Koautoren beraten.

#### **3.2.1.5 Ergebnisdarstellung:**

Die Promovendin entwickelte die Ergebnisdarstellung und stimmte diese folgend mit den Koautoren ab. Alle Tabellen sowie Graphiken in der Publikation wurden von der Promovendin eigenständig erstellt. Alle Ergebnisse der Auswertung wurden von der Promovendin interpretiert und anschließend mit den Koautoren erörtert.

#### **3.2.1.6 Diskussion und Schlussfolgerung:**

Die Ergebnisse wurden durch die Promovendin kritisch diskutiert, die Stärken und mögliche Limitationen des Vorgehens sowie der verwendeten Datenquellen berücksichtigt und die Ergebnisse in einer Gesamtschau in den entsprechenden Kontext wissenschaftlich eingeordnet. Die Schlussfolgerung wurde mit den Koautoren abgestimmt.

#### **3.2.1.7 Erstellen des Manuskriptes:**

Der erste vollständige Manuskriptentwurf wurde von der Promovendin komplett eigenständig verfasst. In einem zweiten Schritt wurden dann die Koautoren von ihr miteinbezogen und sie sammelte Verbesserungsvorschläge von ihnen ein. Das Manuskript wurde von ihr dann selbstständig um die relevanten Punkte abgeändert bzw. ergänzt. Ein Koautor empfahl der Promovendin das *Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders* als passendes Publikationsorgan. Die Kommunikation mit dem Journal führte sie selbstständig. Das Anschreiben für die Einreichung des Manuskriptes bei dem wissenschaftlichen Journal wurde von ihr eigenständig konzipiert und die Einreichung durchgeführt.

#### **3.2.1.8 Überarbeitung des Manuskripts im Rahmen des Peer-Review-Prozesses:**

Die Promovendin entwarf beide Antwortschreiben an die Reviewer innerhalb des zweistufigen Peer-Review-Prozesses und arbeitete alle sinnvollen Vorschläge eigenständig in das Manuskript ein. Anschließend erörterte sie ihren Umgang mit den Änderungsvorschlägen der Reviewer mit den Koautoren und änderte gegebenenfalls einige Punkte entsprechend der Vorschläge der Koautoren ab. Sie formulierte die beiden Antwortschreiben zum Wiedereinreichen des Manuskripts, reichte alle relevanten Unterlagen bei dem Journal ein und führte die Kommunikation mit dem Journal bis zur Publikation der Studie. Auch den Prozess der Abstimmung der Druckerfahnen für die Finalisierung der Publikation verantwortete die Promovendin eigenständig.

### **3.3 Krankheitskostenstudie II (Publikation 3)**

*Koltermann KC, Schlotmann A, Schröder H, Willich SN, Reinhold T. Economic burden of deep infiltrating endometriosis of the bowel and the bladder in Germany: The statutory health insurance perspective. ZEFQ 2016;118-119:24–30.*

#### **Beitrag im Einzelnen:**

##### **3.3.1.1 Konzeption der Studie:**

Die Promovendin entwickelte eine Konzeptskizze der Studie und gewann selbstständig das *Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO)* für ihre Idee. Gemeinsam mit den Koautoren wurde ihr Ansatz angepasst und das Studiendesign im Hinblick auf die verfügbaren Daten spezifiziert. Nach initialem Kontakt durch einen der Koautoren koordinierte sie die Zusammenarbeit mit dem datenverantwortlichen Mitarbeiter und Koautoren selbstständig. Gemeinsam mit den Koautoren wurden die zwingenden Ein- und Ausschlusskriterien definiert, die relevanten Variablen erörtert und die Ergebnisdarstellung entwickelt.

##### **3.3.1.2 Literaturrecherche:**

Relevanter Publikationen zur Einordnung der eigenen Studienergebnisse wurde durch die Promovendin eigenständig recherchiert. Wo notwendig, wurden ergänzende Artikel durch die Koautoren hinzugefügt.

##### **3.3.1.3 Methodik:**

Die Methode der Kostenanalyse wurde vor Beginn der statistischen Analysen und währenddessen immer wieder durch die Promovendin mit den Koautoren erörtert. Dabei brachte sie auch eigene methodische Ideen in die Konzeption mit ein und entwickelte so

insbesondere eine Strategie zur Darstellung der Versicherten über den Zeitverlauf von fünf Jahren vor und nach dem operativen Eingriff.

#### **3.3.1.4 Datenanalyse:**

Die zugrunde liegende Datenabfrage erfolgte durch den verantwortlichen Koautoren des WIdO entsprechend der Vorgaben zum Umgang mit Routinedaten und in Abstimmung mit der Promovendin. Für die Analyse der aggregierten Daten entwickelte die Promovendin im Vorhinein einen statistischen Analyseplan der gemeinsam mit der Statistikerin des Instituts für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie erörtert und finalisiert wurde. Die computergestützte Analyse der aggregierten Daten wurde von der Promovendin eigenständig mit dem Analyseprogramm ‚MS EXCEL‘ durchgeführt. Bei Fragen wurde sie von der Statistikerin und den Koautoren unterstützt.

#### **3.3.1.5 Ergebnisdarstellung:**

Die Konzeption der Ergebnisdarstellung erfolgte durch die Promovendin und wurde in Abstimmung mit den Koautoren finalisiert. Die Promovendin erstellte alle Tabellen sowie Graphiken in der Publikation eigenständig. Die Interpretation der Auswertungsergebnisse erfolgte durch die Promovendin. Diese wurde anschließend mit den Koautoren beraten und dann von der Promovendin schriftlich dargelegt.

#### **3.3.1.6 Diskussion und Schlussfolgerung:**

Die kritische Diskussion der Ergebnisse erfolgte durch die Promovendin unter Beleuchtung der Stärken und Schwächen der Studie sowie unter Einordnung der Erkenntnisse in den aktuellen wissenschaftlichen Rahmen. Ein Entwurf der Schlussfolgerung von der Promovendin wurde mit den Koautoren erörtert und finalisiert.

#### **3.3.1.7 Erstellen des Manuskriptes:**

Die Promovendin verfasste den ersten vollständige Manuskriptentwurf komplett eigenständig. Die Koautoren brachten anschließend Verbesserungsvorschläge ein, die von der Promovendin nach Abwägung in das Manuskript eingearbeitet wurden. Die Promovendin recherchierte das geeignete wissenschaftliche Journal eigenständig und beriet ihre Wahl mit den Koautoren. Die Kommunikation mit der gewählten ZEFQ vor und während dem Einreichungsprozess sowie die Einreichung selber wurden von ihr selbstständig geführt.

#### **3.3.1.8 Überarbeitung des Manuskripts im Rahmen des Peer-Review-Prozesses:**

Den Kritikpunkten der Reviewer entsprechend formulierte die Promovendin Antworten und alle ihrer Bewertung nach hilfreichen Vorschläge wurden von ihr selbstständig in das Manuskript eingearbeitet. Ihren Umgang mit den Änderungsvorschlägen der Reviewer erörterte sie anschließend mit den Koautoren und machte gegebenenfalls den Koautoren entsprechende Anpassungen an den Antworten. Das Anschreiben wurde von der Promovendin aufgesetzt und weiterführende Kommunikation von ihr eigenständig geführt. Auch den Finalisierungprozess der Druckerfahne der Publikation verantwortete die Promovendin selbstständig mit dem wissenschaftlichen Journal.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

---

Unterschrift der Doktorandin

---

#### **4 Publikation 1**

##### **„Economic burden of endometriosis: a systematic review“**

(Die Kosten der Endometriose: eine systematische Literaturübersicht)

Koltermann KC, Dornquast C, Ebert AD, Reinhold T. Economic burden of endometriosis: A systematic review. *Ann Reprod Med Treat* 2017;2(2):1015.

## Review Article

# Economic Burden of Endometriosis: A Systematic Review

Katharina C. Koltermann<sup>1\*</sup>, Christina Dornquast<sup>1</sup>, Andreas D. Ebert<sup>2</sup>, and Thomas Reinhold<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Institute for Social Medicine, Universitätsmedizin Berlin, Germany

<sup>2</sup>Praxis für Frauengesundheit, Gynäkologie und Geburtshilfe, Germany

**\*Corresponding author**

Koltermann KC, Institute for Social Medicine, Epidemiology and Health Economics, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Luisenstr. 57, 10117 Berlin, Germany, Tel: 49 30 450 529 002; Email: Katharina-cheryl.koltermann@charite.de

**Submitted:** 27 March 2017

**Accepted:** 25 May 2017

**Published:** 26 May 2017

**Copyright**

© 2017 Koltermann et al.

**OPEN ACCESS**

**Keywords**

- Endometriosis
- Costs
- Economic burden
- Systematic review

**Abstract**

At present, few discussions have addressed the economic burden of endometriosis. The present study aimed to update two previous reviews and to assess the current body of literature regarding the costs associated with endometriosis. We searched the PubMed, EMBASE and The Cochrane Library databases using “endometriosis”, “economics”, “costs”, “productivity”, “insurance” and “burden” as search terms to identify articles published between 2004 and 2015. To enable the performance of comparisons across reported studies, cost findings were converted to international dollars using purchasing power parities (PPPs) and then inflated to 2010 dollars using the Consumer Price Index (CPI). The search yielded 11 relevant articles. Of these articles, four evaluated direct costs, one analysed indirect costs, and six reported both direct and indirect costs. Based on the results of these studies, endometriosis was estimated to account for annual total costs of Int\$-PPP 2.193-8.475 in newly diagnosed women and Int\$-PPP 11.688-12.941 in previously diagnosed women. The indirect costs associated with this condition were much higher for previously diagnosed women than newly diagnosed women. The included articles varied considerably in terms of study design, included cost categories and methodological quality.

Although it has been ten years since seven methodological considerations for designing future endometriosis cost studies were defined, the application of these recommendations was infrequently identified in the current body of literature. As endometriosis affects women of reproductive and, thus, working age chronically, the indirect costs of endometriosis are especially high. Accordingly, future studies must better explore the manner in which costs, particularly indirect costs, accrue among women affected by endometriosis to best facilitate health and social policy interventions.

**ABBREVIATIONS**

PPP: Purchasing Power Parity; CPI: Consumer Price Index; SHI: Statutory Health Insurance; EM: Endometriosis; n.r.: not reported; PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses; e.g.: for example; US: United States; vs.: versus.

**INTRODUCTION**

At present, discussions regarding endometriosis, a common benign but chronic disease in women of reproductive age, have focused on the clinical burden of disease [1]. Endometriosis is defined as the presence of endometrial-like tissue outside the uterus [2-4], and is associated with highly variable severity and symptoms [5]. As endometriosis is a chronic disease with a mean time delay between onset of symptoms, diagnosis and the initiation of effective treatment of at least seven years [6], this does not only cause considerable clinical but also significant economic burden.

Healthcare payers and policy makers, however, are increasingly becoming aware of the economic burden endometriosis places on society [7]. To enable a critical and informed discussion among decision makers concerning the optimal use of the limited available resources, detailed information regarding the costs attributable to endometriosis and its associated cost drivers is needed. Two recently published analyses have evaluated the significant economic burden of deep infiltrating endometriosis of the bowel and the bladder within the German health system [8,9]. While these studies contributed to the body of literature regarding the costs, they concentrated on the costs associated with two severe endometriosis subtypes from two perspectives within the context of the German health system: first, from the hospital perspective [8], and second, from the perspective of a statutory health insurance fund [9].

The first systematic analysis and comprehensive review of healthcare costs attributable to endometriosis in general was performed in 2006 by Gao et al., reviewing 13 studies published

*Cite this article:* Koltermann KC, Dornquast C, Ebert AD, Reinhold T (2017) Economic Burden of Endometriosis: A Systematic Review. *Ann Reprod Med Treat* 2(2): 1015.

worldwide between 1990 and 2004 [1]. This review concluded that limited economic information on endometriosis was available; nevertheless, data suggest that the disease's burden on patients and society is considerable.

The following year, Simoens et al. performed an evaluation of 13 cost-of-illness studies published worldwide between 1990 and 2006 [10], also including the study conducted by Gao et al. [1]. Simoens et al., estimated the annual healthcare costs and costs of productivity loss associated with endometriosis to be \$ 2.801 and \$ 1.023 per patient, respectively, and extrapolated these findings to the US population, resulting in an annual cost of \$ 22 billion. They identified a need for more and better-designed longitudinal studies and identified seven considerations for the design of future cost studies of endometriosis.

One decade later, an update of these two reviews would be valuable. Accordingly, the aim of the present study was to evaluate the current body of knowledge regarding the economic burden associated with the severe chronic disease, endometriosis, using the two previous reviews as a framework for its assessment. Since healthcare systems are in a permanent transition, the new information provided by the present study may be helpful to identify ongoing knowledge gaps in research and areas in which further research is particularly needed.

## MATERIALS AND METHODS

The study was a systematic review of literature on the economic burden of endometriosis published between 2004 and 2015. It was performed to update the findings of Gao et al. [1]. and Simoens et al. [10]. Like these predecessors, the present study attempts to explore the overall economic impact of endometriosis by determining cost levels and cost drivers, the direct costs associated with specific treatments, and the indirect costs associated with societal productivity loss due to this chronic disease.

### Systematic literature search and selection criteria

The systematic literature search was conducted using the following online databases: EMBASE, PubMed and the Cochrane Library. For the initial search, the following inclusion criteria were predefined: a) full-text articles published in peer-reviewed journals; b) studies published in English, German or Spanish; c) studies published between 1st January 2004 and 30th March 2015; d) human studies of patients with endometriosis; and e) original research articles reporting costs attributable to endometriosis. Reviews were excluded from the study.

According to the previous review conducted by Gao et al. [1], the following search terms were defined and used to search the abovementioned databases: "endometriosis", "economics", "costs" and "productivity". Additionally, we included the terms "burden" and "insurance", as those terms led to relevant results in an orientative search. As the focus of this study was on costs and not on quality of life, "treatment", "pain" and "quality of life", which had been used as search terms in the study conducted by Gao et al. [1], were not considered in the present study.

The articles identified during the initial searches of the relevant databases were combined into one dataset, and

duplicates were subsequently identified and excluded. Two researchers (KCK and CD) independently reviewed the titles and abstracts of each of the articles. Articles not meeting the inclusion criteria were excluded. For the remaining publications, two reviewers (KCK and CD) checked the full texts for eligibility. Disagreements within the selection process were resolved through consensus-based discussion or the opinion of a third reviewer (TR). Articles meeting the inclusion criteria underwent detailed review, and important findings were extracted.

### Data extraction and analysis

Data on study design, data collection, study sample, epidemiological approach, perspective, scope of included costs, time horizon, year of costing, country and currency were extracted from each article. We determined whether the cost values reported were attributable to endometriosis only or all-cause total costs. If in addition to the all-cause cost estimates of endometriosis patients also the costs within the average female population were reported, the costs attributable to endometriosis only were estimated as the mean difference between the all-cause costs of both populations.

For included studies with a documented time horizon longer than one year, annual costs per case were evaluated. To enable assessment across studies, reported costs were assigned to the following categories based on their type and relevance to the healthcare of endometriosis patients: direct healthcare costs, direct non-healthcare costs and indirect costs. If no total value for cost categories was reported but, for example, the costs of individual procedures were indicated, then weighted mean costs per patient were calculated using individual procedure costs and patient numbers. If information for a cost category was not reported but could be calculated based on the incremental costs presented in the reported cost categories, the calculated data were included in the evaluation. Transportation costs and the cost of supporting household activities were assessed within the direct non-healthcare cost categories. Indirect non-healthcare cost values were categorized as lost productivity or lost leisure time, if reported.

To evaluate costs across a variety of countries and time periods, the extracted cost values were converted to international dollars using purchasing power parities (PPPs) [12] and then inflated to 2010 international dollars using the Consumer Price Index (CPI) [13], as this was the last costing year assessed within the eligible articles. Thus, differences of pricing across countries were standardized using PPPs. If no costing year was reported, the median year within the observational period was adopted as base year.

## RESULTS

### Search results

In total, 633 articles were identified in the initial search. After the removal of duplicates and screening of the titles and abstracts of potentially relevant studies, a total of 570 articles were excluded because they failed to meet the inclusion criteria, resulting in 63 remaining articles. The full texts of these remaining articles were reviewed for eligibility and inclusion. In total, eleven articles [6,7,14-22] were selected for inclusion in the detailed review and

key finding analysis. The overall search process is presented in the following flow chart (Figure 1).

### General characteristics

Of the included articles, two described international multicentre studies [20,21], four reported North-American evaluations (USA [14,17,22], Canada [18]) and five described studies conducted in Europe (Germany [6,19], Belgium [7,15], Austria [16]).

Nearly all the included publications were cross-sectional studies; only two studies utilized a case-control design and matched endometriosis patients to a control group [14,17]. Four articles used claims data for their analysis and evaluated costs from the payer's perspective [14,17,19,22]; the other publications assessed costs from the societal perspective and were based on survey data, of which three were conducted prospectively [7,15,20]. The time horizon of the data collection in the included studies varied from the duration of one single hospital stay to insurance claims [19,22] covering an observation period up to ten years [14]. The majority of studies measured endometriosis costs over a time period of twelve months [6,7,14-20]. Four articles evaluated only direct costs [14,17,19,22], one article analysed only indirect costs [21], and six articles reported both direct and indirect costs [6,7,15,16,18,20]. Direct healthcare costs were assessed in nine articles [6,14-20,22], while direct non-healthcare costs were analysed in four articles [7,15,18,20]. A detailed overview of the general characteristics and methodology of the selected studies is presented in Table 1.

### Cost categories

Physician visits or overall outpatient care was analysed in seven of the nine articles [6,14-16,18,20,22]. These studies also

reported the costs of medication. Information regarding the costs of monitoring tests was only provided in three publications [15,18,20]. The combined costs of inpatient care were analysed in five articles [6,14,16,19,22]; four studies reported the costs of surgery [15,17,18,20], and four studies described the costs of hospitalization and/or emergency visits [14,15,18,20]. Costs of infertility treatment were evaluated by two studies [15,16]. Three articles reported other treatment costs [15,18,20]. Two studies considered informal care and transportation costs [15,20]. Costs of household activities were taken into account by four studies [7,15,18,20], and two publications also considered out-of-pocket payments [16,18]. Costs of disease-related lost productivity were provided in seven articles [6,7,15,16,18,20,21], but only one study took the costs of lost leisure time into account [18].

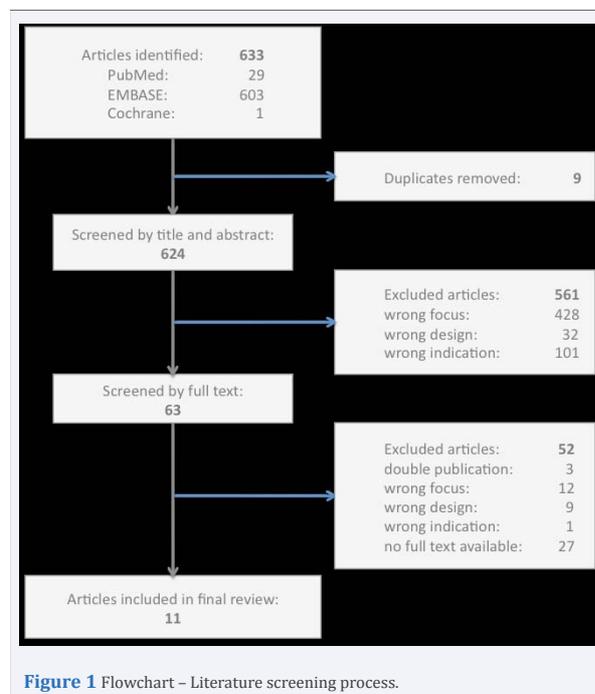
### COSTS

Within the assessed studies, three study populations categories became apparent: (1) newly diagnosed women; (2) women diagnosed with endometriosis before the study period; (3) women with an unknown diagnosis status. This categorization facilitated the comparison of costs across the heterogeneous studies. Table 2 shows the individual costs reported within the included studies after standardization to 2010 international dollars using PPPs (Int\$-PPP). The total cost estimates varied considerably across the evaluated articles. The total costs reported in studies analysing newly diagnosed patients ranged from Int\$-PPP 2.193 to Int\$-PPP 8.475. The total costs identified for patients previously diagnosed with endometriosis varied between Int\$-PPP 11.688 and Int\$-PPP 12.941. Within the two studies in which the diagnosis status of the evaluated women was unclear, the total costs of Int\$-PPP 7.273-11.688 were estimated. In one retrospective survey with unclear selection criteria, direct healthcare costs were more than two times higher than indirect costs [16]. However, in general, indirect costs made up the largest proportion of total costs in studies considering several types of costs [6,15,16,18-20]. In one study, indirect costs were up to 3.5 times higher than direct costs [15].

### DISCUSSION AND CONCLUSION

#### Discussion

The objective of the present study was to evaluate the body of international literature regarding the economic burden of endometriosis. Eleven articles published between 2004 and 2015 were identified. The analysed articles varied considerably in their study design and applied heterogeneous methodological approaches. Overall, the studies tended to focus on the costs of treatment for associated symptoms rather than addressing the overall costs of endometriosis. That said, seven studies also assessed indirect costs related to endometriosis, and six studies considered the costs of direct medical care in inpatient or ambulatory settings in their analyses. The results of the present study suggest there to be a considerable difference in annual costs depending on how long a woman was diagnosed. The standardized annual total costs identified for newly diagnosed women varied between Int\$-PPP 2.193 and Int\$-PPP 8.475. Patients previously diagnosed with endometriosis had total costs of Int\$-PPP 11.688-12.941 per year. Overall, indirect costs were mostly described for women who had been diagnosed with endometriosis for some



**Table 1:** General characteristics and methodology of included articles.

Reference	Year of cost-ing	Design	Data collection	Sample	Time horizon	Perspec-tive	Scope of included costs	Country / currency
Fuldeore _2015(14)	2010	Case control study	Longitudinal, retrospective claims data analysis	37,570 matched pairs of EM patients vs. controls without EM	10 years: the 5 years before and 5 years after diagnosis. (2000 to 2010)	Payer	Direct costs	USA / US dollars
Klein_2014(15)	2009	Cross sectional study	Prospective survey	134 women with EM-associated symptoms	2 months	Society	Direct and indirect costs	Belgium / Euros
Prast_2013(16)	2009	Cross sectional study	Retrospective survey	73 EM patients	1 year	Society	Direct and indirect costs	Austria / Euros
Fuldeore _2011(17)	2009	Case control study	Longitudinal, retrospective claims data analysis	15,891 newly diagnosed EM patients vs. 63,564 population controls (Match: 1 EM vs. 4 controls)	24 months: 12 months prior through 12 months following the index date. Cost data: 12 months following the index date.	Payer	Direct costs	USA / US dollars
Levy_2011(18)	2009	Cross sectional study	Retrospective survey	27 EM patients and 18 physicians	1 year	Society	Direct and indirect costs	Canada / Canadian dollars
Oppelt _2012(19)	2006	Cross sectional study	Retrospective claims data analysis	21,244 inpatients with EM as initial diagnosis	Hospital admission	Payer	Direct costs	Germany / Euros
Simoens _2012(20)	2009	Cross sectional study	Prospective survey	909 EM patients	Data collection: 2 months; Results: extrapolated to 1 year	Society	Direct and indirect costs	10 countries / Euros
Simoens _2011(7)	n.r.	Cross-sectional study	Prospective survey	394 EM patients with surgical treatment	30 months (6 months prior to surgical treatment and at 6, 12, 18 and 24 months following treatment)	Society	Direct and indirect costs	Belgium / Euros
Nnoa-ham_2011(21)	2007 hourly labour cost	Cross-sectional study	Retrospective survey	1,418 inpatients from 16 hospitals in 10 countries: 1) Women with EM; 2) symptomatic control (women without EM); and 3) sterilization control (women without EM)	4 weeks	Society	Indirect costs	10 countries/ US dollars
Brandes _2009(23)	2003	Cross-sectional study	Retrospective survey	479 members of EM association & 257 rehab patients with EM as initial diagnosis	12 months	Society	Direct and indirect costs	Germany / Euros
Mirkin _2007(22)	2003	Cross-sectional study	Retrospective claims data analysis	30,325 member years of women with EM diagnosis	Relevant claim	Payer	Direct costs	USA / US dollar

**Abbreviations:** EM: Endometriosis; n.r.: Not Reported

time; these costs were much higher than those of women newly diagnosed and resulted in the identification of higher total costs. This is not a surprising finding, as women with endometriosis are generally of reproductive and, therefore, working age. Hence, the disease causes a remarkable productivity loss.

### Comparison with previous reviews

The review conducted by Gao et al. identified hospitalizations, especially those related to surgical intervention, as the main

direct cost-drivers for endometriosis [1]. Furthermore, the authors reported that only a few studies assessed the costs of direct medical care in inpatient or ambulatory settings, and the availability of studies assessing indirect costs associated with endometriosis was especially limited. The results of the present study showed that recent studies have more frequently considered indirect costs and do not only focus on direct inpatient costs of endometriosis. Nevertheless, intangible costs are difficult to assess in monetary form and have not yet been measured.

**Table 2:** Results - Annual costs case in International \$ PPP by time point of diagnosis.

Reference	EM Sample (Total Sample, N)	Data source	Patient characteristics	Attributable costs vs. costs per patient	Direct Healthcare costs (Int\$-PPP)	Direct Non-Healthcare costs (Int\$-PPP)	Indirect costs (Int\$-PPP)	Total costs (Int\$-PPP)
Newly diagnosed; data before diagnosis								
Nnoaham_2011 (21)	n=745 women (N=1.418)	Retro-spective question-naire	18-45 years; mean age: 32,5 years	Attributable costs	-	-	3.719 <sup>c</sup>	3.719 <sup>c</sup>
Newly diagnosed; data before and after diagnosis								
Fuldeore_2015 (14)	n=37.570 women (N=75.140)	Claims data	18-45 years:	Overall costs <sup>a</sup>	2.631 <sup>e</sup>	-	-	2.631 <sup>e</sup>
Fuldeore_2011 (17)	n=15.891 women (N=79.455)	Claims data	18-45 years; mean age: 36,4 years	Attributable costs	8.475	-	-	8.475
Levy_2011 (18)	n=27 women (N=45)	Retro-spective question-naire	18-49 years; mean age: 36,4 years	Attributable costs	924	60	3.416	4.401
Simoens_2011 (7)	n=180 women (N=180)	Retro-spective question-naire	mean age: 31 years	Attributable costs	n.r. <sup>d</sup>	n.r. <sup>d</sup>	-	2.193 <sup>c</sup>
Newly diagnosed; data after diagnosis								
Mirkin_2007 (22)	n=40.150 member years (N=6,220,349 member years)	Claims data	18-55 years; mean age n.r.	Overall costs <sup>a</sup>	3.386 <sup>a</sup>	-	-	3.386 <sup>a</sup>
Already diagnosed, data of treatment								
Klein_2014 (15)	n=134 women (N=134)	Prospective question-naire	21-44 years <sup>b</sup> ; mean age: 33 years	Attributable costs	2.650	237	8.801	11.688
Oppelt_2012 (19)	n=21.244 women (N=21.244)	Claims data	30-45 years; mean age n.r.; SHI + privately insured	Attributable costs	3.947	-	8.800	12.747
Simoens_2012 (20)	n=909 women (N=909)	Prospective questionnaire	15-67 years <sup>b</sup> ; mean age: 36,1 years	Attributable costs	4.206	227	8.508	12.941
Unclear selection (diagnosis, treatment, time point unclear)								
Prast_2013 (16)	n=73 women (N=73)	Retro-spective question-naire	Mean age: 36 years; SHI only	Attributable costs	6.748	-	2.535	11.688
Brandes_2009 (23)	n=736 women (N=736)	Retro-spective question-naire	Mean age: 36 years	Attributable costs	2.762	-	4.510	7.273

<sup>a</sup> = attributable costs calculated as the difference between EM patients and general population costs; <sup>b</sup> = no inclusion criteria reported except for age; <sup>c</sup> = mean calculated based on data from 10 reported countries; <sup>d</sup> = values reported for individual time points but not the total study period; <sup>e</sup> = mean annual value over the total study period.

**Abbreviations:** EM: endometriosis; Int\$-PPP: international dollar, calculated using purchasing power parity; n.r.: not reported; PPP: purchasing power parity; SHI: statutory health insurance.

In 2007, Simoens et al. [10]. proposed the following seven methodological considerations for the design of future cost studies of endometriosis: 1) use of case-control designs to better distinguish endometriosis and its main symptoms; 2) provision of a detailed report of the profile of included patients and special focus on adolescent patients (also underlined by Gao et al. [1]), 3) use of an incidence-based approach (also considering recurrence); 4) prospective collection of primary data; 5) focus on direct non-healthcare costs and indirect costs; 6) measurement of costs based on actual resource use, not administrative charges; and 7) performance of comparisons between various approaches

to surgical diagnosis and treatment and between medical and surgical approaches.

Ten years later, the results of the present study provide the opportunity to consider the extent to which these seven methodological considerations have been considered in the current international literature and demonstrate that a number of these recommendations remain infrequently applied. Of the eleven included articles, only two utilized a case-control study design [14,17], and only one included adolescent patients [20]. Furthermore, none of the included studies used an incidence-

based approach; two prospective studies collected questionnaire data [15,20], and four [7,15,18,20] and seven studies [6,15,16,18-21] reported direct non-healthcare costs and indirect cost values, respectively. Six articles estimated all or at least some costs using administrative tariffs [6,15,16,19,20,22], and none of the studies compared medical and surgical approaches or different treatments. But as the combination of surgical and histological verification of endometrial glands and/or stroma is considered to be the gold standard for the diagnosis and surgery is the gold standard treatment of endometriosis [5] it is not surprising, that the focus of the included studies was on the surgical approach and, hence, did not full fill the seventh consideration. Therefore, these data suggest that only direct non-healthcare costs and indirect costs were the subject of current evaluations.

In addition to the two previously conducted reviews, other more recent review studies are present in the existing body of literature. Prast et al. [16] also briefly compared the costs reported in different publications but did not conduct a full review. Furthermore, in another cost review conducted by Brandes [23], a systematic approach was not used to identify relevant articles. The recent review conducted by Soliman et al. [24], also updated the two previous reviews conducted by Gao et al. [1], and Simoens et al. [10], but used different search terms to identify articles published up to 2013, leading to the identification of articles that were different from those included in the present study. In that study, a different approach was applied, which was focused more on the identification of costs in different countries? The estimated total direct costs varied from \$ 1.109 per patient per year in Canada to \$ 12.118 per patient per year in the USA. Unlike the present study, the authors did not account for the potential impact of time point of diagnosis on the evaluated costs.

### Strengths and limitations of the present study

To update the findings of the two previous reviews of the costs of endometriosis, an extensive systematic search in relevant international databases was performed, and the identified studies were assessed using established methods.

The present review focused on common international and peer-reviewed databases. The application of a systematic methodology is one advantage of this study. Other important strengths of the present study were its focus on the time point of data collection and consideration the time point of diagnosis. As the procedure used for the diagnosis of endometriosis is, in general, invasive and often combined with surgical treatment, its effect on costs remains clear. The time point of diagnosis is not equivalent to the duration of illness, as mean time until diagnosis can be up to ten years [21,25,26], at least this measure provides some indication of its extent.

Limitations of the present study do exist and should be acknowledged. First, the comparability of cost values across different countries is limited. Furthermore, a diverse range of cost types was considered in the included studies. The authors attempted to account for different price levels between countries through the use of PPPs and the CPI [12]. More fundamentally, however, the comparability across studies was limited due to the evaluation of different healthcare systems and country-specific differences in resource consumption [27]. The approach

used in this study could not account for all the differences between national healthcare systems. This limitation needs to be considered when interpreting the results of this study or considering their relevance or generalizability to other health systems.

Second, limiting the present review to articles published in English, German and Spanish language may have also biased our results. Finally, based on these data, it is evident that endometriosis and its consequences should also be further examined in low- and middle-income countries.

### Methodological differences of the included articles

As previously discussed, relevant articles published over the last decade have not substantially improved upon the methodological approaches used in previous studies. Strength of the current research, however, is the identification of more information on direct non-healthcare costs and indirect costs of endometriosis. Furthermore, two multinational studies were performed, enabling the performance of an international overview of the burden of this disease.

Overall, the methodological approaches of the included articles were highly heterogeneous. The following key considerations were not taken into account by several studies:

The first aspect was the time horizon of the included studies. Ten years ago, Simoens et al. [10], reported that their identified studies failed to adequately account for the chronic nature of endometriosis. In the present study, three identified articles, two claims data analyses [14,17] and one prospective survey [7], evaluated the study population for longer than one year. That said, as most of the studies reported data collected at only one time point that was generally one year after diagnosis or treatment, cost values reported at several time points could not be compared. This information could, therefore, not be considered in the present evaluation. To account for the chronic nature of endometriosis, studies assessing a longer observational period and information obtained at several time points are needed.

Second, the studies included in the present review gathered data from the following diverse data sources: four studies collected data from claims databases [14,17,19,22]; five study collected data via retrospective patient questionnaires [6,7,16,18,21], one of which was retrospective study included a physician survey [18]; and two prospective studies collected data via patient surveys [15,20]. While a strength of retrospective claims data analyses in general is that it provides comprehensive information on the use of healthcare resources, this type of analysis may be limited by missing data and the incorrect coding of claims. The reliability of survey data depends on the manner in which cost data were generated. If cost data were reported as costs or charges, as indicated by resource use billed for actual reimbursement, the information may be trustworthy. If, on the other hand, cost estimates were calculated by multiplying patient-reported resource use with unit charges or costs, the reliability of data may be hindered by patients' limited ability to recall healthcare resource use [7].

Related to this potential limitation, the third methodological aspect was the imprecise differentiation between the use of

real costs or national tariffs as cost information. Some articles were unclear regarding whether true costs were reported or administrative charges to estimate relevant costs. As stated by Simoens et al. [10], charges tend to apply to certain institutions and, hence, cannot be generalized to other institutions or even countries.

Finally, when synthesizing the included studies, cost values could only be correctly assigned to standardized cost categories when the reported cost data were clearly defined in the original article. Some articles were relatively similar in their definition of cost categories, but this was not the case for all studies. For example, it was not clear whether infertility treatment was included in the category "prescribed drugs" or was not estimated when the costs associated with this treatment were not reported as their own category. Additionally, it was unclear whether laparotomy was categorized as a surgical or a diagnostic procedure, which would be dependent upon the therapeutic approach applied. Likewise, there was some ambiguity as to whether over-the-counter drugs were included in the category "medication" or if this category only included prescribed drugs. Similar problems could be observed in the differentiation between monitoring and diagnostic tests.

## CONCLUSION

Endometriosis places a substantial economic burden on affected women and the healthcare system. As previously described by Simoens et al. in 2007 [10], the chronic nature of endometriosis and the costly medical and surgical treatment required for this disease account for this high economic burden. Additionally, as endometriosis chronically affects the quality of life and the ability to work of women of reproductive and, thus, working age, also the indirect costs associated with this disease are especially high. Furthermore, the time delay between onset of symptoms and diagnosis appears to be particularly strongly related to this burden, and physicians should be more aware of the symptoms of this disease in order to focus on adequate treatment.

Ten years after seven methodological considerations for designing future cost studies of endometriosis were defined by Simoens et al. [10], we found that these recommendations remain infrequently applied in the current body of literature. Accordingly, future studies should realize the importance of utilizing an optimal and comparable methodological design to better determine "when", "where", "why" and "how" various types of costs accrue among endometriosis patients. These studies must better explore the manner in which costs, particularly indirect costs, accrue among women affected by endometriosis to best facilitate health and social policy interventions.

## CONFLICTS OF INTEREST

This research did not receive any specific grants from funding agencies in the public, commercial or not-for-profit sector. No potential conflicts of interest relevant to this article exist for KCK, TR, CD and ADE. In the past, ADE acted as a consultant for Bayer Pharma Germany, Takeda Pharma Germany, Gedeon Richter and Jenapharm.

## ACKNOWLEDGEMENTS

We thank Victoria Saint for providing language assistance.

## REFERENCES

- Gao X, Outley J, Botteman M, Spalding J, Simon JA, Pashos CL, et al. Economic burden of endometriosis. *FertilSteril*. 2006; 86: 1561-1572.
- Sampson JA. Peritoneal endometriosis due to the menstrual dissemination of endometrial tissue into the peritoneal cavity. *Am J Obstet Gynecol*. 1927; 14: 422-469.
- Leyendecker G, Wildt L. A new concept of endometriosis and adenomyosis: tissue injury and repair (TIAR). *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2011; 5: 125-142.
- Leyendecker G, Bilgicyildirim A, Inacker M, Stalf T, Huppert P, Mall G, et al. Adenomyosis and endometriosis. Re-visiting their association and further insights into the mechanisms of auto-traumatisation. An MRI study. *Arch Gynecol Obstet*. 2015; 291: 917-932.
- Dunselman GA, Vermeulen N, Becker C, Calhaz-Jorge C, D'Hooghe T, De Bie B, et al. ESHRE guideline: management of women with endometriosis. *Hum Reprod*. 2014; 29: 400-412.
- Brandes I, Kleine-Budde K, Mittendorf T. Krankheitskosten bei Endometriose. *Geburtsh Frauenheilk*. 2009; 69: 925-930.
- Simoens S, Meuleman C, D'Hooghe T. Non-health-care costs associated with endometriosis. *Hum Reprod*. 2011; 26: 2363-2367.
- Koltermann KC, Thiel-Moder U, Willich SN, Reinhold T, Ebert AD. Health economic burden of deep infiltrating endometriosis surgically treated in a referral center. *J Endometr*. 2016; 8: 46-54.
- Koltermann KC, Schlotmann A, Schr der H, Willich SN, Reinhold T. Economic burden of deep infiltrating endometriosis of the bowel and the bladder in Germany: The statutory health insurance perspective.
- Simoens S, Hummelshoj L, D'Hooghe T. Endometriosis: cost estimates and methodological perspective. *Hum Reprod Update*. 2007; 13: 395-404.
- Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *Plos Med*. 2009; 6: 1000097.
- European Union, OECD, editors. OECD Publishing; 2012.
- United States Department of Labour. CPI Inflation Calculator.
- Fuldeore M, Yang H, Du EX, Soliman AM, Wu EQ, Winkel C, et al. Healthcare utilization and costs in women diagnosed with endometriosis before and after diagnosis: a longitudinal analysis of claims databases. *FertilSteril*. 2015; 103: 163-171.
- Klein S, D'Hooghe T, Meuleman C, Dirksen C, Dunselman G, Simoens S, et al. What is the societal burden of endometriosis-associated symptoms? A prospective Belgian study. *Reprod Biomed Online*. 2014; 28: 116-124.
- Prast J, Oppelt P, Shamiyeh A, Shebl O, Brandes I, Haas D, et al. Costs of endometriosis in Austria: a survey of direct and indirect costs. *Arch Gynecol Obstet*. 2013; 288: 569-576.
- Fuldeore M, Chwalisz K, Marx S, Wu N, Boulanger L, Ma L, et al. Surgical procedures and their cost estimates among women with newly diagnosed endometriosis: a US database study. *J Med Econ*. 2011; 14: 115-123.
- Levy AR, Osenenko KM, Lozano-Ortega G, Sambrook R, Jeddi M, Bélisle S, et al. Economic burden of surgically confirmed endometriosis in Canada. *J Obstet Gynaecol Can*. 2011; 33: 830-837.
- Oppelt P, Chavtal R, Haas D, Reichert B, Wagner S, Müller A, et al.

- Costs of in-patient treatment for endometriosis in Germany 2006: an analysis based on the G-DRG-Coding. *Gynecol Endocrinol.* 2012; 28: 903-905.
20. Simoens S, Dunselman G, Dirksen C, Hummelshoj L, Bokor A, Brandes I, et al. The burden of endometriosis: costs and quality of life of women with endometriosis and treated in referral centres. *Hum Reprod.* 2012; 27: 1292-1299.
21. Nnoaham KE, Hummelshoj L, Webster P, d Hooghe T, de CiccoNardone F, de CiccoNardone C, et al. Impact of endometriosis on quality of life and work productivity: a multicenter study across ten countries. *FertilSteril.* 2011; 96: 366-373.
22. Mirkin D, Murphy-Barron C, Iwasaki K. Actuarial analysis of private payer administrative claims data for women with endometriosis. *J Manag Care Pharm.* 2007; 13: 262-272.
23. Brandes I. Die Patientin mit chronischem Unterbauchschmerz in der Versorgungsrealität. In: Sillem M, Siedentopf F, Mechsner S, editors. *Leitsymptom chronischer Unterbauchschmerz der Frau.* 1st edn. Berlin Heidelberg: Springer Medizin. 2015.
24. Soliman AM, Yang H, Du EX, Kelley C, Winkel C. The direct and indirect costs associated with endometriosis: a systematic literature review. *Hum Reprod Oxf Engl.* 2016; 31: 712-722.
25. Greene R, Stratton P, Cleary SD, Ballweg ML, Sinaii N. Diagnostic experience among 4,334 women reporting surgically diagnosed endometriosis. *FertilSteril.* 2009; 91: 32-39.
26. Hudelist G, Fritzer N, Thomas A, Niehues C, Oppelt P, Haas D, et al. Diagnostic delay for endometriosis in Austria and Germany: causes and possible consequences. *Hum Reprod.* 2012; 27: 3412-3416.
27. Reinhold T, Bruggen B, Schlander M, Rosenfeld S, Hessel F, Willich SN. Economic analysis based on multinational studies: methods for adapting findings to national contexts. *J Public Health.* 2010; 18: 327-335.
28. Ovid Technologies Inc. Ovid. Ovid Technologies Inc.

## 5 Publikation 2

### **„Health economic burden of deep infiltrating endometriosis surgically treated in a referral center“**

(Eine gesundheitsökonomische Betrachtung der operativ behandelten tiefinfiltrierenden Darm- und Blasenendometriose aus Perspektive eines zertifizierten Zentrums)

Koltermann KC, Thiel-Moder U, Willich SN, Reinhold T, Ebert AD. Health economic burden of deep infiltrating endometriosis surgically treated in a referral center. JEPPD 2016;8(2):46- 54.

<https://doi.org/10.5301/je.5000238>



















## 6 Publikation 3

### **„Economic burden of deep infiltrating endometriosis of the bowel and the bladder in Germany: The statutory health insurance perspective“**

(Die Kosten der tiefinfiltrierenden Darm- und Blasenendometriose aus Perspektive der gesetzlichen Krankenversicherung)

Koltermann KC, Schlotmann A, Schröder H, Willich SN, Reinhold T. Economic burden of deep infiltrating endometriosis of the bowel and the bladder in Germany: The statutory health insurance perspective. ZEFQ 2016;118-119:24–30.

<https://doi.org/10.1016/j.zefq.2016.09.006>















## 7 Lebenslauf

*Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.*



## 8 Komplette Publikationsliste

### 8.1 Publikationen

- Ebert AD, Mpinou L, Koltermann KC, Romanova D, Halis G.  
*Klinische Ansätze der operativen, endokrinen und medikamentösen Schmerztherapie bei symptomatischer tiefinfiltrierender Endometriose.* **forMED** 2012;3:32–45.
- Hagemeyer EG, Koltermann KC, Dippel FW, Schädlich PK.  
*Gesundheitsökonomische Vergleiche zwischen Insulin glargin mit Insulindetemir in der intensivierten Insulintherapie bei Typ-1-Diabetikern - ein systematischer Review.* **Diabetologie und Stoffwechsel** 2011;6:377-386.
- Hagemeyer EG, Koltermann KC, Dippel FW, Schädlich PK.  
*Health economic evaluations comparing insulin glargine with NPH insulin in patients with type 1 diabetes: a systematic review.* **Cost Effectiveness and Resource Allocation** 2011;9(15);1-13.
- Koltermann KC, Dornquast C, Ebert AD, Reinhold T.  
*Economic burden of endometriosis: A systematic review.* **Ann Reprod Med Treat** 2017;2(2);1015.
- Koltermann KC, Follert P  
*Licht ins Dunkel – Transparenz in der Versorgung der sehr kleinen Frühgeborenen.* **GKV 90 Prozent** 2017; 5. Verfügbar unter: [https://www.gkv-90prozent.de/ausgabe/05/autorenbeitrag/05\\_fruehchen/05\\_autorenbeitrag\\_fruehchen.html](https://www.gkv-90prozent.de/ausgabe/05/autorenbeitrag/05_fruehchen/05_autorenbeitrag_fruehchen.html).
- Koltermann KC, Schlotmann A, Schröder H, Willich SN, Reinhold T.  
*Economic burden of deep infiltrating endometriosis of the bowel and the bladder in Germany: The statutory health insurance perspective.* **ZEFQ** 2016;118-119;24–30.
- Koltermann KC, Thiel-Moder U, Willich SN, Reinhold T, Ebert AD.  
*Health economic burden of deep infiltrating endometriosis surgically treated in a referral center.* **J Endometr Pelvic Pain Disord** 2016;8(2):46–54.
- Krüger K, Behrendt K, Niedobitek-Kreuter G, Koltermann K, Ebert AD.  
*Location-dependent value of pelvic MRI in the preoperative diagnosis of endometriosis.* **Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.** 2013;169(1):93-98.
- Nothacker M, Kahn C, Koltermann KC, Rütters D.  
*Evidenzbericht 2012: Bewertung von Metaanalysen zu perioperativer immunmodulierender künstlicher Ernährung.* Berlin, Deutschland: **Ärztliches Zentrum für Qualität in der Medizin (ÄZQ), 2012.**
- Pfohl M, Schädlich PK, Dippel FW, Koltermann KC.  
*Health economic evaluation of insulin glargine vs. NPH insulin in intensified conventional therapy for type 1 diabetes in Germany.* **Journal of Medical Economics** 2012;15(6);1-14.

- Schädlich PK, Koltermann KC, Dippel FW, Hagenmeyer EG, Häussler B.  
*Basalunterstützte orale Therapie mit Insulin glargin vs. Insulindetemir bei Patienten mit Typ-2-Diabetes. Vergleich der Behandlungskosten aus deutscher GKV-Perspektive, Evaluation auf Basis der Ergebnisse der L2T3-Studie. MMW Originalien* **2010**;152;89-95.
- Stich AK, Gleisberg C, Koltermann KC, Follert P.  
*Qualitätssicherung und Krankenhausplanung. Gesundheits- und Sozialpolitik* **2017**;71(2);16-24.
- Thiede M, Koltermann KC  
*Access to health services – Analyzing non-financial barriers in Ghana, Rwanda, Bangladesh and Vietnam using household survey data. A review of the literature. United Nations Children’s Fund (UNICEF), New York, 2013. Verfügbar unter: [https://www.unicef.org/health/files/Access\\_to\\_Health\\_Services-Ghana-Bangladesh-Vietnam-Rwanda\\_2013.pdf](https://www.unicef.org/health/files/Access_to_Health_Services-Ghana-Bangladesh-Vietnam-Rwanda_2013.pdf) .*
- Thiede M, Koltermann KC  
*Determinants of the non-uptake of health services: A quantitative analysis of household survey data from Ghana, Rwanda, Bangladesh and Vietnam. United Nations Children’s Fund (UNICEF), New York, 2013. Verfügbar unter: [https://www.unicef.org/health/files/Non-uptake\\_of\\_services\\_in\\_Ghana\\_Rwanda\\_Bang\\_Viet.pdf](https://www.unicef.org/health/files/Non-uptake_of_services_in_Ghana_Rwanda_Bang_Viet.pdf) .*
- Tomzik J, Koltermann KC, Zabel M, Willich SN, Reinhold T.  
*Quality of Life in Patients with an Implantable Cardioverter Defibrillator: A Systematic Review. Front Cardiovasc Med.* **2015**;2;34.
- Wiesner T, Schädlich PK, Koltermann KC, Hagenmeyer EG.  
*Insulin glargin versus Insulindetemir in der Basal-Bolus-Behandlung von Patienten mit Typ-1-Diabetes mellitus – Ökonomische Evaluation aus Perspektive der Gesetzlichen Krankenversicherung. Perfussion* **2010**;23;56-65.

## 8.2 Kongressbeiträge

- Ebert AD, Niedobitek-Kreuter G, Egorova N, Mpinou L, Rohne J, Koltermann KC.  
*Primary vaginal anterior rectum resection with laparoscopic anastomosis in a woman suffering from rectal stenosis because of deep-infiltrating endometriosis (DIE). Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders* **2013**;5(Suppl.1),P-130.
- Hagenmeyer EG, Koltermann KC, Dippel FW, Schädlich PK, Häussler B.  
*Gesundheitsökonomische Evaluationen zum Vergleich von Insulin glargin mit Insulindetemir in der intensivierten Insulintherapie bei Typ-1-Diabetikern - ein systematischer Review. Stuttgart, 45. DDG Jahrestagung 12.-15. Mai 2010.*
- Hagenmeyer EG, Koltermann KC, Dippel FW, Schädlich PK, Häussler B.  
*Gesundheitsökonomische Evaluationen zum Vergleich von Insulin glargin mit NPH-Insulin in der intensivierten Insulintherapie bei Typ-1-Diabetikern - ein systematischer Review. Stuttgart, 45. DDG Jahrestagung 12.-15. Mai 2010.*

- Hagemeyer EG, Koltermann KC, Schädlich PK, Häussler B.  
*Health economic evaluations comparing the basal insulin analogue glargine (GLA) with neutral protamine hegedorn (NPH) insulin in intensified insulin therapy (ICT) in patients with type 1 diabetes: a systematic review. Values in Health 2010;13(7):A294.*
- Hagemeyer EG, Koltermann KC, Schädlich PK, Häussler B.  
*Health economic evaluations comparing the basal insulin analogue glargine (GLA) and insulin detemir (DET) in intensified insulin therapy (ICT) in patients with type 1 diabetes: a systematic review. Values in Health 2010;13(7):A294-A295.*
- Khan C, Schwarz S, Conrad S, Koltermann KC, Dippmann AK, Ollenschläger G.  
*Changes in performance of the adaptation methodology used for guideline development from 2002 to 2012. G-I-N Conference San Francisco 2013, 18th–21st August 2013.*
- Koltermann KC, Ebert AD, Hasenbein K, Thiel-Moder U, Willich SN, Reinhold T.  
*Direct cost of deep infiltrating endometriosis surgically treated in a German referral center. Geb Fra 2015;75 - P13*
- Koltermann KC, Mpinou ECL, Niedobitek-Kreuter G, Krüger K, Thiel-Moder U, Mechsner S, Ebert AD.  
*Symptomatic and asymptomatic bowel endometriosis in health economic focus in Germany. Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders 2013;5(Suppl1),P-122.*
- Koltermann KC, Mpinou ECL, Niedobitek-Kreuter G, Krüger K, Thiel-Moder U, Ebert AD.  
*Wer kann das bezahlen? Wer hat soviel Geld?...Die symptomatische und die asymptotische Darmendometriose im Fokus der Gesundheitsökonomie. 10. Deutschsprachiger Endometriosekongress 25.-27. April 2013.*
- Koltermann KC, Nothacker M, Dippmann A, Conrad S, Meyer G, Siering U, Ernsting C, Ollenschläger O, Kopp I.  
*DELBI 2.0 – Aktuelle Überarbeitung und Validierung des Deutschen Instruments zur methodischen Leitlinien-Bewertung. Entscheiden trotz Unsicherheit. 14. Jahrestagung des Deutschen Netzwerks Evidenzbasierte Medizin. Berlin, 15.-16.03.2013. Düsseldorf: German Medical Science GMS Publishing House 2013.*
- Mpinou ECL, von Kleinsorge C, Niedobitek-Kreuter G, Koltermann KC, Mechsner S, Thiel-Moder U, Ebert AD.  
*Expression of the glucose transporter 1 and 3 (GLUT-1 & GLUT-3) in eutopic endometrium, peritoneal endometriotic lesions and deep infiltrating endometriosis (DIE) of women with rectovaginal endometriosis. Journal of Endometriosis and Pelvic Pain Disorders 2013;5(Suppl1),P-79.*
- Mpinou ECL, von Kleinsorge C, Niedobitek-Kreuter G, Koltermann KC, Mechsner S, Thiel-Moder U, Ebert AD.  
*Die Expression der Glukosetransporter-1 und -3 (GLUT-1, GLUT-3) im eutopen Endometrium, in peritonealen und tief infiltrierenden Endometrioseläsionen von Frauen mit rectovaginaler Endometriose. 10. Deutschsprachiger Endometriosekongress 25.-27. April 2013.*

Pfohl M, Schädlich PK, Dippel FW, Koltermann KC.

*Wirtschaftlichkeit von Insulin glargin (GLA) im Vergleich zu NPH-Insulin in der intensivierten konventionellen Insulintherapie (ICT) bei Patienten mit Typ 1 Diabetes in Deutschland. Obesity Facts 2010;3;47-48.*

Schädlich PK, Dippel FW, Koltermann KC, Pfohl M.

*Cost-effectiveness of insulin glargine versus NPH insulin in type 1 diabetes using basal bolus treatment in a German setting. Osnabrück, 17. Jahrestagung der Gesellschaft für Arzneimittelanwendungsforschung und Arzneimitttelepidemiologie (GAA) 25.-26. November 2010.*

Schädlich PK, Koltermann KC, Dippel FW, Hagenmeyer EG, Häussler B.

*Comparison of treatment costs between basal-supported oral therapy (BOT) with insulin glargine (GLA) and BOT with insulin detemir (DET) in patients with type 2 diabetes (T2D): economic evaluation based on the results of the insulin glargine (Lantus®) versus insulin detemir (Levemir®) treat-to-target (L2T3) study. Values in Health 2010;13(7);A293.*

Schädlich PK, Koltermann KC, Hagenmeyer EG, Häussler B.

*Vergleich der Behandlungskosten zwischen einer BOT mit Insulin glargin und einer BOT mit Insulindetemir bei Patienten mit Typ-2-Diabetes mellitus: Ergebnisse auf Basis der L2T3-Studie. Stuttgart, 45. DDG Jahrestagung 12.-15. Mai 2010.*

Wiesner T, Schädlich PK, Koltermann KC, Hagenmeyer EG.

*Lower treatment costs with insulin glargine compared to insulin detemir in type 1 diabetes patients treated with a basal-bolus regimen in Germany. Values in Health 2010;13(7);A294.*

## 9 Danksagung

In Erinnerung an zwei geliebte Menschen - meine Oma und meinen Vater. So gerne hätte ich gesehen, wie sie diese Arbeit vollendet in ihren Händen halten.

An dieser Stelle möchte ich all denen meinen tiefen Dank aussprechen, die in den vergangenen Jahren dazu beigetragen haben, dass diese Arbeit von mir begonnen und nun auch abgeschlossen werden konnte.

Zu erst möchte ich Herrn Prof. Dr. Stefan N. Willich, dem Direktor des Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie der Charité – Universitätsmedizin Berlin sowie Herrn PD Dr. rer. medic Thomas Reinhold für Ihre Unterstützung und die hervorragende Betreuung danken, als auch für die Möglichkeit, meine Arbeit am Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie fortsetzen und beenden zu können. Des Weiteren möchte ich den Kolleginnen und Kollegen am Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie für den wissenschaftlichen Austausch und die vielen fachlichen Diskussionen danken. Insbesondere Frau Dr. rer. medic Julia Ostermann, Frau Theresa Keller, Herrn PD Dr. med. Linus Grabenhenrich und Herrn Dr. med. Peter Tinnemann danke ich für ihren kritischen fachlichen sowie auch ihren freundschaftlichen und moralischen Beistand.

Meinen besonderen Dank möchte ich auch Frau Ulrike Thiel-Moder aussprechen, die mit ihrer Hilfsbereitschaft und ihrem unermüdlichen Zuspruch in all den Jahren einen großen Beitrag zu dieser Arbeit geleistet hat. Des Weiteren möchte ich Herrn Dr. rer. nat. Carsten Telschow danken, ohne den die zweite Fachpublikation in dieser Form nicht umgesetzt worden wäre. Dazu danke ich auch Herrn Helmut Schröder für die Unterstützung des Themas und der Zusammenarbeit sowie Herrn Dr. med. Andreas Schlotmann für seine Geduld und sein Engagement.

Zu guter Letzt möchte ich den wichtigsten Menschen in meinem Leben danken, die mich mit ihrer Liebe und ihrem Optimismus dazu gebracht haben den steinigen Weg tatsächlich zu Ende zu gehen: meine Familie und meine Freunde. Insbesondere danke ich meinen Eltern, meinen Großeltern sowie Adrian und Natalia für den unerschütterlichen Glauben an meine Fähigkeiten und die Unterstützung meiner gesamten Ausbildung und meines beruflichen Lebenswegs. Und auch ohne den Zuspruch meiner Freunde wäre diese Arbeit nicht abgeschlossen worden. Dabei möchte ich Herrn Dr. rer. pol. Robert Haustein, Frau Alina Wolfschütz, Frau Clarissa Kammerer, Frau Pia Eckhard, Herrn Dr. sc. pol. Michael Thiede und Frau Dr. med. Beatrice Wiegendt hier stellvertretend für alle lieben Menschen in meinem Umfeld für ihre Anteilnahme und ihren Beistand in den letzten Jahren danken.

Robert danke ich für alles – insbesondere für die Lieder zur Aufmunterung.