

Der Nervenarzt

Organ der Deutschen Gesellschaft für Psychiatrie, Psychotherapie und Nervenheilkunde,
der Deutschen Gesellschaft für Neurologie und der Deutschen Schlaganfall-Gesellschaft

Elektronischer Sonderdruck für M. Schlander

Ein Service von Springer Medizin

Nervenarzt 2009 · 81:301–314 · DOI 10.1007/s00115-009-2889-8

© Springer-Verlag 2009

zur nichtkommerziellen Nutzung auf der
privaten Homepage und Institutssite des Autors

M. Schlander · G. -E. Trott · O. Schwarz

Gesundheitsökonomie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung in Deutschland

Teil 2: Therapeutische Optionen und ihre Kosteneffektivität

Gesundheitsökonomie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung in Deutschland

Teil 2: Therapeutische Optionen und ihre Kosteneffektivität

Die Diagnose einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) wird zunehmend häufig gestellt; ebenso nimmt die Zahl der Arzneimittelverordnungen stetig zu. Die somit wachsende Inanspruchnahme medizinischer Leistungen im Zusammenhang mit der Diagnose einer ADHS wirft daher Fragen nach der Notwendigkeit, Angemessenheit und Wirtschaftlichkeit dieser Leistungen auf [1, 2, 3]. Unter Gesundheitsökonomien ist es üblich, die Wirtschaftlichkeit von Interventionen mittels des Instruments der Kosten-Effektivitäts-Analyse („cost effectiveness analysis“, CEA) zu evaluieren. Die Evaluation der Kosteneffektivität baut auf einer vorausgehenden Beurteilung der klinischen Effektivität; insoweit besteht eine enge Beziehung zwischen den Prinzipien der evidenzbasierten Medizin (EBM) und einer aussagekräftigen gesundheitsökonomischen Analyse.

Die Beurteilung der klinischen Effektivität – mit anderen Worten: des „Zielerreichungsgrads“ – einer medizinischen Maßnahme setzt stets eine Definition des angestrebten Ziels voraus. Gesundheitsökonomien unterstellen oftmals, das allgemei-

ne medizinische Ziel einer Verringerung von Morbidität und Mortalität lasse sich in einem einzigen Maß integrieren, und verwenden dafür – anstelle der sonst üblichen maximalen Zahlungsbereitschaft als Nutzenmaß bei „Kosten-Nutzen-Analysen“ – in der Regel das sogenannte qualitätsadjustierte Lebensjahr („quality-adjusted life year“, QALY). Diese Variante von CEAs mit QALYs als Zielkriterium wird auch als „Kosten-Nutzwert-Analyse“ („cost utility analysis“, CUA) bezeichnet. Hierbei wird dann weiter unterstellt, allokativer Effizienz im Gesundheitswesen sei gleichbedeutend mit der Produktion der größtmöglichen Anzahl QALYs bei minimiertem Ressourceneinsatz. Das beinhaltet unter anderem die Annahme, die gesellschaftliche Zahlungsbereitschaft (oder auch der „Schattenpreis“) für ein QALY sei immer gleich hoch, unabhängig vom Kontext (wie z. B. dem Schweregrad einer Gesundheitsstörung, der Häufigkeit ihres Auftretens, dem Alter der Betroffenen usw.): „Ein QALY ist ein QALY ist ein QALY“ [4]. Diese Annahme ist keinesfalls unproblematisch; sie basiert auf einem quasi-utilitaristischen Kalkül [5, 6] und steht in Widerspruch zu empirisch nachgewiesenen Präferenzen der Bevölkerung [6, 7, 8, 9].

Gleichwohl wird auf dieser Grundlage von Vertretern der sogenannten extrawelfaristischen Denkschule¹ innerhalb der Gesundheitsökonomie – welche sich von England ausgehend gegenwärtig starker Beachtung erfreut [11] – der Anspruch erhoben, aussagekräftige ökonomische Vergleiche anstellen zu können, welche grundsätzlich alle denkbaren Therapiegebiete umfassen. Dieser Ansatz birgt im Bereich der Kinder- und Jugendpsychiatrie eine Reihe zusätzlicher, sehr spezifischer Probleme, die mit der validen Messbarkeit (einschließlich der theoretisch notwendigen Quantifizierbarkeit auf dem Niveau einer Intervallskala) der Lebensqualität von Kindern und Jugendlichen mit einer Verhaltensstörung zusammenhängen [12]. Die limitierte Reliabilität und Validität der Selbsteinschätzung von Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörungen und externalisierenden Verhaltensstörungen ist gut dokumentiert [13, 14] – beide werden von betroffenen Patienten häufig unterschätzt [15].

¹ Als Extrawelfarismus wird, in Abgrenzung zur ökonomischen Wohlfahrtstheorie, der verbreitete Ansatz bezeichnet, der die effiziente Produktion von Gesundheit (gewöhnlich gemessen anhand der populationsbezogenen Maximierung eines Konstrukts wie den QALYs) als Ziel des Gesundheitssystems begreift [10].

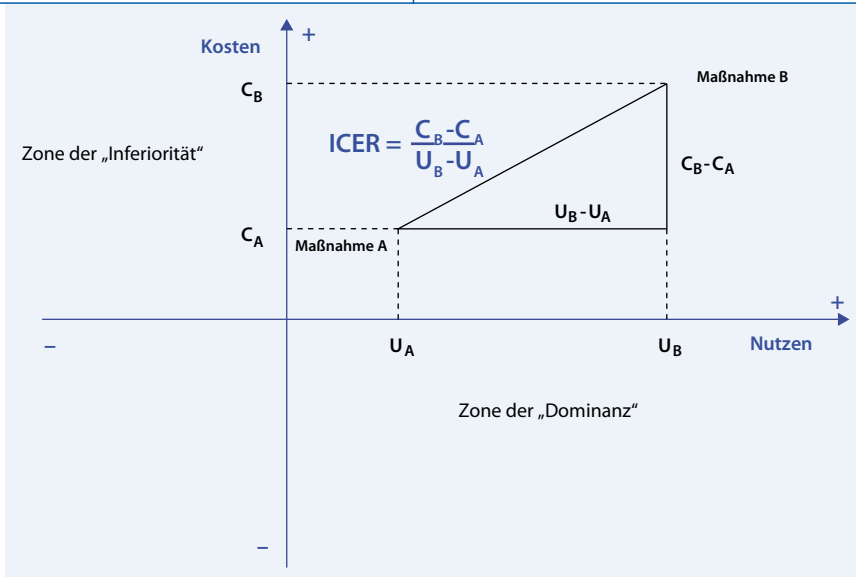


Abb. 1 ▲ Logik der Kosteneffektivität. Bei höheren Kosten und niedrigerem Nutzen (oben links auf der Kosteneffektivitätsebene) spricht man von einer ökonomisch inferioren Maßnahme, bei niedrigeren Kosten und höherem Nutzen dagegen von einer ökonomischen dominanten Maßnahme. In der Praxis häufiger ist der Fall, dass höherer Nutzen („U“) mit höheren Kosten („C“) [einer Maßnahme B verglichen mit einer Maßnahme A] einhergeht; dann gibt die inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation [„incremental cost effectiveness ratio“, $ICER = (C_B - C_A) / (U_B - U_A)$], wobei der Nutzen von Gesundheitsökonomien häufig in QALYs gemessen wird] Aufschluss über das Verhältnis von zusätzlichen Kosten zu zusätzlichem Nutzen. (Adaptiert nach [11])

Hinzu kommen die generellen Schwierigkeiten einer validen Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von Kindern [16, 17, 18].

Eine CEA als weniger ambitionierte Variante der gesundheitsökonomischen Evaluation verzichtet auf QALYs als universelles und umfassendes Effektivitätsmaß und bezieht sich direkt auf vorliegende Daten zu klinischen Endpunkten [19]. Sie verspricht eine höhere Transparenz und bessere klinische Interpretierbarkeit [20], allerdings um den Preis der Aufgabe einer indikationsübergreifenden Vergleichbarkeit ihrer Ergebnisse. Die bisher für die Therapie der ADHS vorliegenden ökonomischen Analysen wurden in der Tat ganz überwiegend als CEAs durchgeführt [12]. Sowohl bei CEAs als auch bei CUAs werden die im Zusammenhang mit einer medizinischen Intervention entstehenden zusätzlichen Kosten mit den erzielten zusätzlichen Effekten gegenüber einer Alternative verglichen; neben der möglichen ökonomischen Inferiorität (höhere Kosten und schlechteres Ergebnis) und der Dominanz (besseres Ergebnis bei niedrigeren Kosten) spielt in der Praxis die Kombination eines besseren Ergebnisses bei höheren Kosten ei-

ne große Rolle. Dann werden die Resultate von CEAs und CUAs in der Regel als inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relationen („incremental cost effectiveness ratios“, ICERs) berichtet [11] (■ **Abb. 1**).

Die vorliegende Übersicht berichtet die wesentlichen so gewonnenen Erkenntnisse zur Wirtschaftlichkeit der ADHS-Therapie unter Berücksichtigung auch solcher Daten, die bislang² nur als Abstracts von Tagungen mit externem Peer-Review-Verfahren publiziert worden sind.

Multimodale Therapie der ADHS

Die Hauptsymptome der ADHS, Unaufmerksamkeit, motorische Unruhe und Impulsivität, sind nicht nur individuell unterschiedlich ausgeprägt, sondern auch mit verschiedenen ausgeprägten Einschränkungen der Lebensqualität und des Funktionsniveaus verknüpft [21]. Zu einer sorgfältigen individuellen Problemanalyse, die auch die Komorbiditäten erfasst, gehört auch, positive Aspekte der ADHS herauszuarbeiten, wie die Bereitschaft zu unkonventionellen Entscheidungen, Fä-

higkeit zum „Multitasking“ und positive Aspekte der Reizoffenheit. Auf dieser Basis können realistische Behandlungsziele formuliert werden, die sich zunächst auf jene Bereiche konzentrieren, die für den Betroffenen die größten Probleme darstellen. Dabei müssen alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten berücksichtigt werden [22, 23, 24].

Nachdem die Diagnose einer ADHS nicht kategorial, sondern dimensional erfolgt, wird es kaum möglich sein, allgemein für jeden Patienten gleichermaßen gültige Therapieempfehlungen zu geben. Eine Behandlung wird grundsätzlich dann erforderlich, wenn Betroffene alters- und geschlechtstypische Entwicklungsaufgaben nicht mehr meistern können, wenn krankheitsbedingt negative Folgen für die weitere Entwicklung zu befürchten sind und die Lebensqualität eingeschränkt ist. Dies trifft insbesondere dann zu, wenn im Sozialbereich negative Auswirkungen (z. B. zwischen dem Patienten und seinen Bezugspersonen bzw. der „peer group“) feststellbar sind und die Erkrankung sich negativ auf das Leistungsvermögen auswirkt.

Die wesentlichen Elemente der ADHS-Therapie sind die Aufklärung über das Wesen und die spezifischen Besonderheiten der Erkrankung, die problembasierte und lösungsorientierte Beratung, psychoedukative Maßnahmen bei den Bezugspersonen (Eltern bzw. Partner) sowie die medikamentöse Behandlung und verhaltenstherapeutische Interventionen.

Die Aufklärung über die Erkrankung ermöglicht es den Betroffenen, manche Verhaltensmuster besser zu verstehen und in der Folge angemessenere Bewältigungsstrategien zu entwickeln. Die psychoedukativen Maßnahmen bei den Bezugspersonen helfen interpersonale Spannungen zu reduzieren und Missverständnisse zu vermindern. Die Kernsymptome der ADHS verminderte Aufmerksamkeit, motorische Unruhe und erhöhte Impulsivität lassen sich am besten medikamentös angehen. Bei der Therapieplanung müssen vor allem bestehende Komorbiditäten ausreichende Berücksichtigung finden.

Zahlreiche Fachgesellschaften in verschiedenen Ländern haben diagnostische und therapeutische Leitlinien entwickelt, die sich in ihren zentralen Empfehlungen nicht wesentlich unterscheiden [25, 26,

² Bis Dezember 2008.

27, 28]. Tendenziell räumen die europäischen Leitlinien sozialen und psychotherapeutischen Interventionen einen höheren Stellenwert ein im Vergleich zu US-amerikanischen Empfehlungen. Auch das von der Kassenärztlichen Bundesvereinigung vorgelegte Konzept einer „qualitätsgesicherten Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit ADHS/ADS“ schreibt, krisenhafte Situationen ausgenommen, „zuerst immer [einen] Behandlungsversuch ohne Medikamente“ vor [29].

Grundlagen: Evidenz der klinischen Effektivität

Auch wenn die publizierten Therapiestudien zur ADHS in ihrer Mehrzahl durch kleine Patientenzahlen, kurze Beobachtungsdauer und vielfach Cross-over-Designs gekennzeichnet sind, so liegen doch einige aussagekräftige klinische Studien zum relativen Stellenwert von psychosozialen Interventionen und medikamentöser Therapie vor. In einem einflussreichen systematischen Review von Langzeitstudien (definiert anhand einer Therapiedauer von mindestens 12 Wochen) wurden 14 randomisierte klinische Studien mit insgesamt 1379 Patienten identifiziert [30]. Als einzige der betrachteten Studien enthielt die von den National Institutes of Mental Health (NIMH) initiierte und an 6 Zentren in den USA und Ka-

nada durchgeführte MTA-Studie (MTA: „multimodal treatment of ADHD“) Angaben zu sämtlichen relevanten Designelementen; zugleich war sie mit 579 eingeschlossenen Patienten und einer Studiendauer von 14 Monaten die mit Abstand größte der vorliegenden Langzeitstudien. Auch in einem früheren systematischen Review von Jadad und Kollegen für die US-amerikanische Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ) in Rockville, Maryland, erzielte diese Studie als einzige den höchsten Qualitätsindex [31]. Die MTA-Studie stellt bis heute einen entscheidenden Meilenstein der klinischen ADHS-Forschung dar und verdient auch deshalb eine detaillierte Würdigung, weil sie als Grundlage von wegweisenden gesundheitsökonomischen Evaluationen diente (s. unten).

MTA-Studie

Einschlusskriterien der MTA-Studie waren u.a. ein Lebensalter von 7 bis 9 Jahren (entsprechend dem 1. bis 4. Schuljahr) und das Vorliegen eines kombinierten Subtyps der ADHS nach DSM-IV-Kriterien. Die 579 Studienpatienten wurden an den 6 nordamerikanischen Studienorten randomisiert einer von 4 Parallelgruppen zugewiesen und über zunächst 14 Monate kontrolliert behandelt [32, 33, 34]; Follow-up-Daten liegen für einen Zeitraum von

36 Monaten vor [35, 36]. Anders als sonst üblich wurden in der MTA-Studie nicht einzelne Substanzen, sondern – realitätsnäher – 4 genau definierte Therapiestrategien untersucht:

Intensives Medikationsmanagement („MM“) Die Einstellung der optimal wirksamen Methylphenidat-Dosis erfolgte durch eine einmonatige Titrationsphase, die aus Gründen der Standardisierung doppelblind durchgeführt wurde. Mittels eines detaillierten Algorithmus wurde bei unbefriedigendem Ergebnis die Behandlung mit Dexamphetamin, Pemolin, Imipramin und anderen Substanzen fortgesetzt wurde. Auf die initiale Dosiseinstellung folgten monatliche fachpsychiatrische Untersuchungen, welche gegebenenfalls indizierte Dosisanpassungen (oder Änderungen) der Medikation einschlossen.

Die Titrationsphase schlossen 89% der Kinder ab; von diesen waren 12,5% Placebo-Responder und erhielten daraufhin zunächst keine Medikation; allerdings benötigten 90% von ihnen im weiteren Studienverlauf dennoch Methylphenidat. Primär wurden 77% der Kinder erfolgreich auf Methylphenidat (verteilt auf 3 Einzelgaben jeweils am Morgen, Mittag und Nachmittag im Verhältnis 2:2:1) eingestellt, während die meisten übrigen Kinder mit Dexamphetamin be-

Hier steht eine Anzeige.

handelt wurden [37]. Am Ende der Titrationsphase betrug die durchschnittliche Methylphenidat-Dosis in der MM-Gruppe 32,2 mg/Tag \pm 15,2 mg/Tag, verteilt auf 3 tägliche Einzelgaben – zum Ende der aktiven Studienphase nach 14 Monaten und zwischenzeitlich notwendigen Dosisanpassungen betrug sie dann 38,1 mg/Tag \pm 14,2 mg/Tag [38].

Intensive Verhaltenstherapie („Beh“) Die intensive Verhaltenstherapie bestand aus den drei Komponenten: gezielte Schulinterventionen, Elterntrainings und 8-wöchiges Sommer-Therapie-Programm (STP). Die Schulinterventionen umfassten u. a. 16 bis 20 strukturierte Lehrerkonsultationen, welche von einem 12-wöchigen Programm (dem „irvine paraprofessional program“) ergänzt wurden, mit dem die Kinder während des Schulunterrichts unterstützt wurden. Die Elterntrainings wurden von Psychologen durchgeführt und umfassten 27 1,5- bis 2-stündige Gruppensitzungen gefolgt von 8 individuellen Sitzungen. Während der Ablauf präzise standardisiert war, wurden die Inhalte der einzelnen Sitzungen der individuellen Problematik angepasst. Wöchentlich hergestellte 15-minütige Telefonkontakte trugen zu einer kontinuierlichen Unterstützung der Familien bei [39].

Kombinationstherapie („Comb“), Die Kombinationstherapie umfasste die Be-

standteile der beiden vorgenannten Behandlungsstrategien. Die Arzneimitteltherapie in der Kombinationsgruppe unterschied sich von derjenigen der reinen Medikationsgruppe darin, dass zwar nach der initialen Titrationsphase kein signifikanter Dosisunterschied (Comb: 29,1 mg/Tag \pm 13,4 mg/Tag) bestand, wohl aber am Ende der folgenden 13-monatigen Behandlungsphase (31,1 mg/Tag \pm 14,2 mg/Tag; [38]). Offenkundig genügen bei einer kombinierten Strategie etwas niedrigere Methylphenidat-Dosen als bei einer rein medikamentösen Behandlung für die Erzielung guter therapeutischer Ergebnisse.

Über die intensiven Betreuungsmaßnahmen hinaus wurde die Compliance der Studienpatienten in allen drei „aktiven“ Studienarmen zusätzlich durch ein spezielles Programm („adjunct services and attrition prevention“, ASAP) unterstützt [40]. Daten anderer Untersuchungen zufolge ist gerade im Bereich der ADHS-Therapie mit Studienabbruchraten von mehr als 60% nach 12 Monaten zu rechnen (vgl. unten [41]). Daran gemessen wurde in der MTA-Studie eine sehr hohe Therapietreue von 61–63% in den beiden Studienarmen mit Verhaltenstherapie (Beh, Comb) und von 78% bei Medikationsmanagement (Studienarm MM) erreicht [34]. Für die Vergleichsgruppe (CC, s. unten) liegen keine entsprechenden Daten vor, doch ist davon auszugehen, dass die Compliance unter Rou-

tinebedingungen deutlich schlechter gewesen sein dürfte.

„Community Comparison“ („CC“) Als Vergleich diente eine 4. Behandlungsgruppe („community comparison“), in welcher mit Ausnahme der regelmäßigen Verlaufsdokumentation keine Interventionen vorgenommen wurden, so dass diese Gruppe die Routineversorgung unter nordamerikanischen Bedingungen reflektiert. 68% der Kinder in dieser Gruppe erhielten Medikamente zur Behandlung ihrer ADHS, überwiegend (anteilig zu 87%) Methylphenidat; die anderen Pemolin, Amphetamin, trizyklische Antidepressiva, Clonidin/Guanfacin oder Bupropion [33]. Für Methylphenidat betrug die durchschnittliche Tagesdosis 22,6 mg, im Mittel verteilt auf 2,3 tägliche Gaben (verglichen mit 3 in den Gruppen MM und Comb).

Das primäre Ziel der MTA-Studie war der Vergleich der klinischen Wirksamkeit einer intensiven Verhaltenstherapie und einer medikamentösen Behandlungsstrategie über eine relevante Zeitspanne, unter Berücksichtigung ihrer Kombination und der Routinebehandlung als Referenzpunkt. Insbesondere wurden Fragen nach der relativen Wirksamkeit einzelner Komponenten der Verhaltenstherapie zurückgestellt; die Bestimmung der Kosteneffektivität einer optimal angepassten, weniger intensiven Verhaltenstherapie wurde beim

Hier steht eine Anzeige.

Design der Studie ebenfalls als nachrangig betrachtet [42].

Die Ergebnisse der MTA-Studie fanden weltweit ein großes Echo; vielfach wurden sie allerdings verkürzt diskutiert – gerade so, als ob die einfache Verordnung von Medikamenten zur Therapie einer ADHS ausreiche [43]. Für ihre Interpretation ist zunächst beachtlich, dass alle 4 untersuchten Strategien (also auch CC und Beh) eindeutig wirksam waren: gegenüber dem Zeitpunkt der Studienaufnahme waren die Eltern- und Lehrer-Ratings der ADHS-Symptomatik um 0,9 bis 1,3 (gemessen als Effektgrößen [„effect sizes“], bestimmt anhand der Standardabweichungen bei Studienbeginn) verbessert in den Gruppen CC und Beh und sogar um 1,5 bis 1,8 in den Gruppen MM und Comb [33, 34, 43].

Folgeanalysen zeigten signifikante Unterschiede zwischen den 4 Gruppen bezüglich einer Normalisierung der ADHS-Symptomatik [44], kategorial gemessen anhand der SNAP-IV-Skala, welche den diagnostischen Kriterien nach DSM-IV nachgebildet ist und in der verwendeten Vollversion auch Störungen des Sozialverhaltens abbildet. Auch innerhalb der Gruppen der MTA-Studie erwies sich die Compliance der Patienten als ein signifikanter Mediator der symptomatischen Normalisierung; die Therapieergebnisse von Patienten in der Medikationsgruppe (MM) ohne als ausreichend definierte

Tab. 1 MTA-Studie: „Normalisierung“ der ADHS-Symptome bei Studienende und nach weiteren 10 Monaten Follow-up [35, 44]

	Studienarm			
	CC	Beh	MM	Comb
Nach 14 Monaten (bei Studienende)	25%	34%	56%	68%
Nach 24 Monaten (davon 10 Monate Follow-up)	28%	32%	37%	48%

Studienarme: CC Community-Vergleichsgruppe, Beh intensive Verhaltenstherapie, MM intensives Medikationsmanagement, Comb Kombination aus Beh und MM.

Tab. 2 MTA-Studie: „Normalisierung“ der ADHS-Symptome bei Studienende in Abhängigkeit von Komorbidität und diagnostischen Kriterien [51, 52, 53, 54]

Patientensubpopulation	Anzahl	Studienarm			
		CC	Beh	MM	Comb
ADHD (alle Studienpatienten)	579	25%	34%	56%	68%
HKS (ICD-10: F90.0, F90.1)	145	24%	29%	50%	71%
ADHD ohne Komorbidität	184	31%	42%	57%	70%
ADHD mit int. Komorbidität	81	21%	39%	80%	74%
ADHD mit ext. Komorbidität	136	28%	19%	58%	67%
ADHD mit beiden Komorbidität	142	16%	39%	39%	62%

Studienarme: CC Community-Vergleichsgruppe, Beh intensive Verhaltenstherapie, MM intensives Medikationsmanagement, Comb Kombination aus Beh und MM.

int internalisierend (Angst, Depression), ext externalisierend (oppositionelle Verhaltensstörung, Störungen des Sozialverhaltens), HKS hyperkinetische Störung nach ICD-10.

Compliance entsprachen jenen der Beh-Gruppe [34].

Langzeitergebnisse

Auch nach 24 Monaten hatten die beobachteten Unterschiede zwischen den Studienarmen mit intensivem Medikationsmanagement (Comb, MM) und jenen ohne (Beh, CC) Bestand [35, 44] – wenn-

gleich die absoluten Unterschiede nach 24 Monaten (davon 10 Monate Follow-up) geringer ausfielen (■ **Tab. 1**). Für die Interpretation der Follow-up-Ergebnisse muss berücksichtigt werden, dass einerseits die Mehrzahl der Studienteilnehmer der Gruppen Comb und MM (85–86%) unter nicht kontrollierten Bedingungen medikamentös weiter behandelt wurden (in der Regel mit Stimulanzien), dies ande-

Hier steht eine Anzeige.

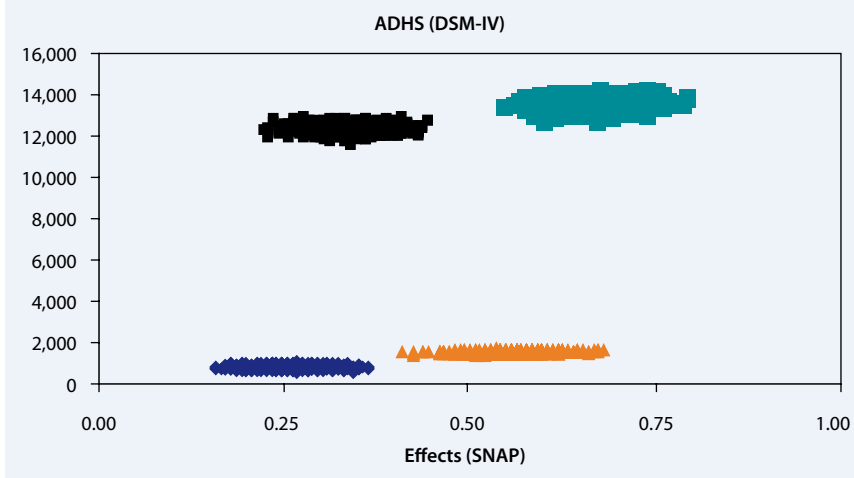


Abb. 2 ▲ Kosteneffektivität alternativer Therapiestrategien der ADHS in Deutschland (Schätzungen vs. einer „Nichtstun-Alternative“ auf Basis der MTA-Studie). Abszisse: zusätzlicher Anteil symptomatisch „normalisierter“ Patienten. Ordinate: zusätzliche Kosten in Euro je Patient (vorliegend bei Bewertung des Ressourceneinsatzes aus gesellschaftlicher Perspektive). Die Punktwolken reflektieren die statistische Unsicherheit aufgrund der Studiendaten („probabilistische Sensitivitätsanalyse“ mittels nicht-parametrischem Bootstrapping. Adaptiert nach [65]). *blau* „community care“, *orange* „medication management“, *schwarz* Beh., *grün* Comb.

rerseits aber auch auf 44% der Beh-Gruppe und 69% der CC-Gruppe zutraf. Für die klinischen Wirkungen der Verhaltenstherapie konnte belegt werden, dass diese auch nach Beendigung bzw. Ausschleichen der Interventionen über die verbleibende Studiendauer anhielten [45]. Diesbezüglich scheint sich eine Verhaltenstherapie vorteilhaft von den ganz oder überwiegend [35] auf die Dauer der Einnahme begrenzten Effekten einer Stimulanzien-gabe zu unterscheiden.

Nach weiteren 12 Monaten, also insgesamt 36 Monate nach Studienbeginn, ließen sich dann keinerlei signifikante Unterschiede zwischen den Studiengruppen mehr finden [36, 46]. Auch Effekte im Sinne einer Selbstselektion der Studienteilnehmer, obschon als wahrscheinlich angesehen, konnten selbst in Latent-class-Analysen nicht nachgewiesen werden [47].

Im Vergleich zu den erzielten symptomatischen Verbesserungen können die

fehlenden positiven Effekte der medikamentösen MTA-Behandlungsstrategien auf delinquentes Verhalten und Drogenmissbrauch nur enttäuschen [48]. Diese Resultate schließen nahtlos an die Ergebnisse anderer Langzeitbeobachtungen, in welchen es nicht gelang, einen signifikanten positiven Effekt einer Stimulanzienbehandlung auf die erreichten Schulabschlüsse nachzuweisen [49, 50]. In einer bevölkerungsbasierten Studie aus der Mayo-Klinik in Rochester, Minnesota, an 5718 Kindern mit ADHS der Jahrgänge 1976 bis 1982 lagen die Raten der Schulabbrecher bei den behandelten Kindern mit 22,2% nur wenig niedriger als bei nicht medikamentös behandelten Kindern (25,8%), aber deutlich höher als bei Kindern ohne ADHS (10%).

Darüber hinaus sind Subgruppenanalysen auf der Basis der MTA-Studie aufschlussreich, welche Patienten mit ADHS ohne psychiatrische Komorbidität ($n=184$), mit ADHS und internalisierenden Störungen (Angst, Depression; $n=81$), mit ADHS und externalisierenden Störungen (Störungen des Sozialverhaltens, oppositionelles Verhalten; $n=136$) sowie mit ADHS und sowohl internalisierenden als auch externalisierenden Störungen ($n=142$) untereinander vergleichen [34, 51, 52, 53]. Die Ergebnisse für die Normalisierung der ADHS-definierenden Symptomatik sind in **Tab. 2** zusam-

Hier steht eine Anzeige.

M. Schlander · G. -E. Trott · O. Schwarz

Gesundheitsökonomie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung in Deutschland. Teil 2: Therapeutische Optionen und ihre Kosteneffektivität

Zusammenfassung

Die stetig steigende Inanspruchnahme medizinischer Leistungen im Zusammenhang mit der Diagnose einer Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) und die damit verbundenen zunehmenden Kosten bedingen die Frage nach der Wirtschaftlichkeit dieser Maßnahmen. Gesundheitsökonomische Kosteneffektivitätsanalysen bieten eine Antwort an mit der Bestimmung von inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Relationen (ICERs). Sowohl internationale als auch auf die deutsche Situation adaptierte ökonomische Evaluationen zeigen, dass eine intensive Methylphenidat-basierte medikamentöse Behandlungsstrategie mit geschätzten ICERs in einer Größenordnung von 20.000 bis 37.000 EUR je gewonnenes qualitätsadjustiertes Lebensjahr (QALY) nach den derzeit gängigen Maßstäben als kosteneffektiv angesehen werden kann. Verschiedene Modellierungen weisen übereinstimmend darauf hin, dass auch neuere Methylphenidat-Formulierungen mit vereinfachter einmal täglicher Darreichung

aufgrund verbesserter Compliance als wirtschaftliche Alternativen zu herkömmlichen kurz wirksamen Präparaten gelten dürfen. Atomoxetin scheint demgegenüber aus ökonomischer Sicht inferior wegen höherer Tagestherapiekosten bei bestenfalls gleicher Effektivität im Vergleich zu lang wirksamen Stimulanzien und deshalb eine Therapieoption der 2. Wahl. Für psycho- bzw. verhaltenstherapeutische Interventionen liegen keine positiven Evaluationen vor. Zu den Limitationen der bislang durchgeführten gesundheitsökonomischen Analysen zählen der begrenzte Zeithorizont von in der Regel einem Jahr und die überwiegende Fokussierung auf Verbesserung der Kernsymptome der ADHS. Hieraus lässt sich ein erheblicher Forschungsbedarf ableiten.

Schlüsselwörter

Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung · Kosteneffektivität · Methylphenidat · Atomoxetin · Verhaltenstherapie

The health economics of attention deficit hyperactivity disorder in Germany. Part 2: therapeutic options and their cost-effectiveness

Summary

Attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) has been associated with a continuous increase of health care utilization and thus expenditures. This raises the issue of cost-effectiveness of health care provided for patients with ADHD. Comparative health economic evaluations generate relevant insights and typically report incremental cost-effectiveness ratios (ICERs) of alternatives versus an established standard. Typically, results of cost-effectiveness analyses (CEAs) are reported in terms of incremental cost-effectiveness ratios (ICERs). International evaluations, as well specific adaptations to Germany, indicate an acceptable to attractive cost-effectiveness – according to currently used international benchmarks – of an intense medication management strategy based on stimulants, primarily methylphenidate, with ICERs ranging from 20,000 EUR to 37,000 EUR per quality-adjusted life year (QALY) gained. Economic modeling studies

also suggest cost-effectiveness of long-acting modified-release preparations of methylphenidate, owing to improved treatment compliance associated with simplified once daily administration schemes. Atomoxetine, in contrast, appears economically inferior compared to long-acting stimulants, given its higher acquisition costs and at best equal clinical effectiveness. There are currently no data supporting the cost-effectiveness of psychotherapeutic or behavioral interventions. Economic evaluations, which have been published to date, are generally limited by time horizons of up to 1 year and by their prevailing focus on ADHD core symptom improvement only. Therefore, further research into the cost-effectiveness of ADHD treatment strategies seems warranted.

Keywords

ADHD · Cost-effectiveness · Methylphenidate · Atomoxetine · Psychotherapy

mengefasst; sie zeigt auch das Resultat einer weiteren Subgruppenanalyse für jene Studienpatienten, welche die strengeren ICD-10-Kriterien für das Vorliegen einer hyperkinetischen Störung erfüllten [54]. Wird darüber hinaus die funktionelle Beeinträchtigung der Patienten in die Analyse der Effektivität einbezogen, dann ergibt sich ein deutlich differenzierteres Bild: Patienten mit reiner ADHS ohne Komorbidität und Patienten mit koexistierenden externalisierenden Störungen profitierten besonders von einer medikamentösen Behandlungsstrategie. Patienten mit koexistierenden Angststörungen profitierten dagegen von allen untersuchten Behandlungsstrategien, und Patienten mit beiden Komorbiditäten hatten besonderen klinischen Nutzen von einer kombinierten Strategie [51].

Insgesamt kann sowohl die klinische Effektivität einer Arzneimitteltherapie der ADHS als auch diejenige etlicher psychosozialer Interventionen als nach den Maßstäben der evidenzbasierten Medizin belegt gelten. Neben familien- und schulbasierten Interventionen ist insbesondere die Wirksamkeit verhaltenstherapeutischer Maßnahmen gut dokumentiert [57]. Als Medikamente der 1. Wahl sowohl bei Kindern und Jugendlichen als auch bei Erwachsenen gelten heute vorrangig dopaminerg wirkende Stimulanzien und innerhalb dieser Gruppe zuerst Methylphenidat [23, 24, 58]. Die therapeutischen Wirkungen ebenso wie die unerwünschten Effekte unterscheiden sich in den verschiedenen Lebensaltern nicht grundlegend. Da Methylphenidat bislang nur für Patienten unter 18 Jahren zugelassen ist, handelt es sich bei der Anwendung bei Erwachsenen um „Off-label-Verordnungen“; welche allerdings nach der Rechtsprechung des Bundessozialgerichts unter gewissen Bedingungen, darunter einer nachhaltigen Beeinträchtigung der Lebensqualität der Betroffenen, zulasten der Gesetzlichen Krankenversicherung (GKV) erfolgen darf [24, 59].

Seit einigen Jahren stehen über die herkömmlichen kurz wirksamen Methylphenidat-Präparate hinaus weitere Optionen der Arzneimitteltherapie der ADHS zur Verfügung, insbesondere länger wirksame Formulierungen von Methylphenidat und

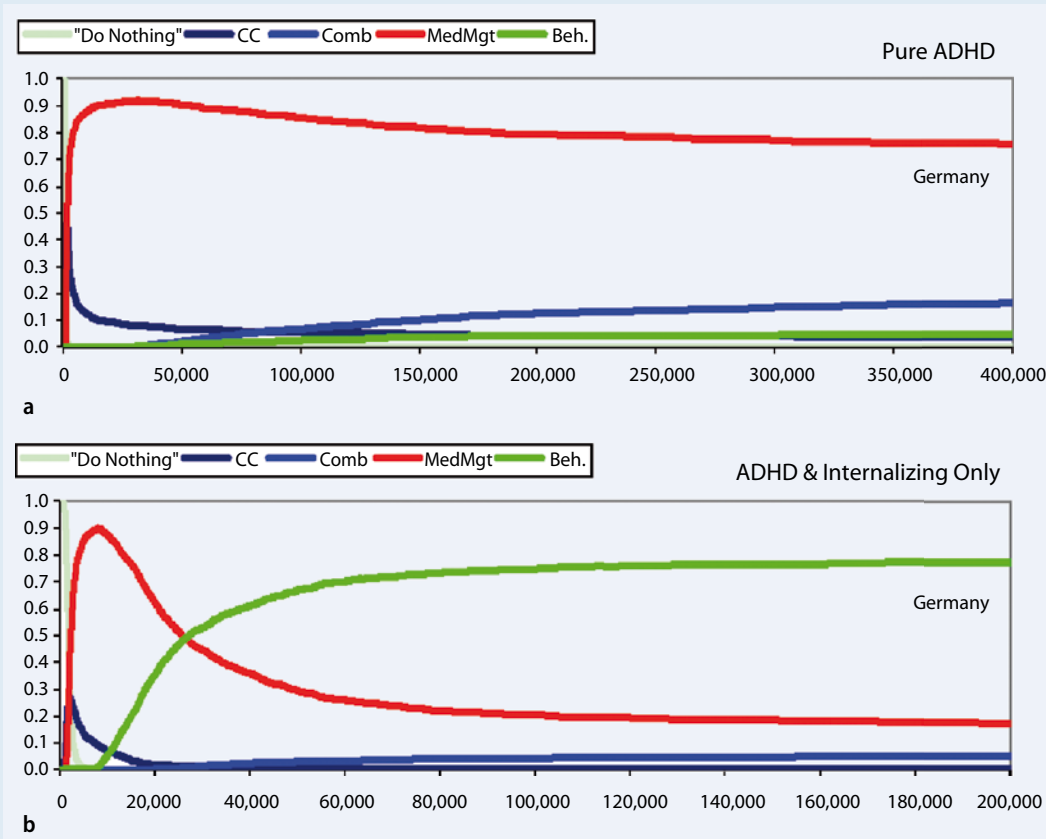


Abb. 3 ▲ Kosteneffektivität alternativer Therapien der ADHS in Deutschland in Abhängigkeit von koexistierenden psychiatrischen Störungen und therapeutischem Ziel: Die beiden Kurven zeigen die auf Basis der MTA-Studiendaten berechnete Wahrscheinlichkeit (von 0 bis 1 auf der Ordinate), dass eine der 5 Strategien *DoNothing* (modellierter Nichtstun-Alternative), *CC* („community care“, nordamerikanische Routinebehandlung der ADHS), *Comb* (Kombinationsbehandlung aus *MedMgt* und *Beh.*), *MedMgt* (intensives Medikationsmanagement) oder *Beh.* (intensive Verhaltenstherapie gemäß MTA-Protokoll) am kosteneffektivsten ist, in Abhängigkeit von der Zahlungsbereitschaft (in Euro) je Effektstärke auf der Columbia Impairment Scale über ein Jahr (Effektmaß). (Adaptiert nach [67, 68]). **a** bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS ohne koexistierenden Störungen, **b** bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS mit koexistierenden internalisierenden Störungen

das vorwiegend noradrenerg wirksame Atomoxetin [23, 24, 60].

Kosteneffektivität

Angesichts steigender Ausgaben für die Behandlung an einer ADHS leidender Patienten [2, 3] gewinnt der Aspekt der Kosteneffektivität zunehmend an Bedeutung für eine rationale Wahl therapeutischer Strategien.

Arzneimitteltherapie

Die Kosteneffektivität der medikamentösen Therapieoptionen der ADHS kann allgemein als günstig bewertet werden [12, 61]. Besonders aufschlussreich sind die primären ökonomischen Evaluationen auf der Basis der MTA-Studie [52].

Sie zeigen für das in der Studie geprüfte intensive Medikationsmanagement der ADHS (MM) aufgrund besserer Wirksamkeit bei niedrigeren Kosten eine Dominanz gegenüber einer intensiven Verhaltenstherapie.

Analysen aus der Perspektive der GKV bestätigen, dass dieser Befund auch für Deutschland relevant ist (Abb. 2) [62, 63]. Er gilt insbesondere auch für die Patientensubpopulation, welche die ICD-10-Kriterien für eine hyperkinetische Störung erfüllt [63]. Die zusätzlichen Kosten für einen erfolgreich über die Studiendauer von 14 Monaten behandelten Patienten („incremental cost effectiveness ratio“, ICER; Zielkriterium: symptomatische Normalisierung) liegen für Deutschland zwischen 2400 und 3100 EUR, sowohl im Vergleich zur nordamerikanischen Routineversor-

gung („community care“) als auch zu einer hypothetischen Nichtstun-Alternative [62, 63]. Daraus wurde eine Schätzung der ICER je gewonnenes qualitätsadjustiertes Lebensjahr (QALY) in der Größenordnung von ca. 18.900–41.300 EUR in Deutschland abgeleitet (Tab. 3) – Werte, die unterhalb der üblicherweise für „kosteneffektive“ Interventionen akzeptierten Schwellenwerte liegen [64]. Die Berechnungen aus der Perspektive der GKV unterscheiden sich nicht relevant von den Ergebnissen bei einer Bewertung der direkten medizinischen Kosten aus einer gesamtgesellschaftlichen Perspektive [62, 63]. Das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) schätzte für England etwas günstigere ICERs um 7000 Pfund je QALY [61].

Für die Interpretation dieser ICERs ist weiterhin zu berücksichtigen, dass sie die vergleichsweise aufwendige initiale Dosisstabilisationsphase einbeziehen, sich also bei längerer Therapiedauer tendenziell günstiger darstellen dürften. Die ökonomische Vorteilhaftigkeit einer intensiven, von monatlichen Konsultationen bei spezialisierten Ärzten begleiteten Therapie der ADHS erstreckt sich auch auf über die symptomatische „Normalisierung“ hinausgehende Effektivitätskriterien (funktionelle Beeinträchtigung der Patienten, s. unten) und auf Subgruppen mit psychiatrischer Komorbidität [65, 66].

Verhaltenstherapie

Dagegen ließ sich eine akzeptable Kosteneffektivität einer intensiven Verhaltenstherapie (alleine oder in Kombination mit medikamentöser Behandlung) weder auf der Grundlage der MTA-Studie (■ Tab. 3, ■ Abb. 2) noch in den anderen bisher durchgeführten Analysen und „health technology assessments“ belegen [12]. Betrachtet man die symptomatische „Normalisierung“ der Patienten als Behandlungsziel, dann erscheinen bei einer ökonomischen Betrachtung intensive psychotherapeutische Interventionen im Stile der MTA-Studie als völlig unrealistisch (■ Tab. 3).

Immerhin liegen mittlerweile weitergehende Analysen unter Berücksichtigung der funktionellen Beeinträchtigung der Patienten vor. Anhand von Scores der Columbia Impairment Scale (CIS), welche die 4 Dimension zwischenmenschliche Beziehungen, allgemeine Psychopathologie, Zurechtkommen in der Schule bzw. am Arbeitsplatz und Freizeitverhalten erfasst [67], kann so eine alternative CEA mit dem Endpunkt „funktionelle Verbesserung“ durchgeführt werden. Für dieses Zielkriterium zeigt sich (anders als für die symptomatische Verbesserung alleine), dass – bei auch dann fortbestehender Überlegenheit der intensiven medikamentösen Behandlungsstrategie hinsichtlich ihrer Kosteneffektivität [65, 66] – zumindest bei höherer Zahlungsbereitschaft (■ Abb. 3) für ADHS-Patienten mit koexistierenden Angststörungen auch eine Verhaltenstherapie und für solche mit sowohl internalisierenden als auch exter-

nalisierenden Störungen eine Kombinationsbehandlung ökonomisch weniger enttäuschend abschneidet [53, 66]. Es besteht daher Grund zu der Annahme, dass gezielter eingesetzte verhaltenstherapeutische Interventionen als jene, die in der MTA-Studie zum Einsatz kamen, durchaus gute Chancen hätten, auch das Kriterium der Kosteneffektivität zu erfüllen. Weitere europäische Evaluationen sind zurzeit anhängig; von großer praktischer Relevanz ist speziell die Frage nach den Bedingungen, unter denen psychosoziale Ansätze unter ökonomischen Gesichtspunkten akzeptabler werden können. Zu dieser Frage besteht noch erheblicher Forschungsbedarf.

Neuere pharmakotherapeutische Optionen

Aufgrund steigender Verordnungszahlen und höheren Tagestherapiekosten (■ Tab. 4) ist die Frage der Kosteneffektivität der neueren für die Behandlung der ADHS zugelassenen Medikamente von besonderem Interesse [2]. Denn alleine aus der Tatsache, dass die Verfügbarkeit dieser Behandlungsoptionen aus klinischer Sicht zu begrüßen ist [60], folgt noch nicht die Wirtschaftlichkeit einer Verordnung von retardierten Methylphenidat-Produkten oder von Atomoxetin.

Langwirkende Methylphenidat-Formulierungen

Dank einer modifizierten Freisetzungsgalenik stehen Methylphenidat-Formulierungen mit sofortigem Wirkungseintritt kombiniert mit einer Wirkdauer von bis zu 8 (MPH-MR8) bzw. 12 h (MPH-MR12) zur Verfügung (■ Tab. 4). Ökonomische Analysen liegen bislang ausschließlich für mit MPH-MR12 behandelte Kinder und Jugendliche mit einer ADHS vor und zeigen übereinstimmend (in Kanada, England, Finnland, den Niederlanden und Deutschland [68, 69, 70, 71, 72]) ein akzeptables bis attraktives Verhältnis von Mehrkosten und zusätzlichem Nutzen [12]. Auch wenn jede dieser Evaluationen für sich genommen nicht frei von Limitationen ist, ergibt sich ein insgesamt konsistentes Bild [73], welches im Einzelnen

auf folgenden Überlegungen und sie stützenden Daten basiert:

- Der enge Zusammenhang zwischen Einnahmehäufigkeit und abnehmender Therapietreue (Compliance) ist für zahlreiche Therapiegebiete gut dokumentiert und quantifizierbar [74]. Diese Problematik ist für die Behandlung der ADHS von besonderer Bedeutung wegen der Charakteristika der Erkrankung [12, 75] in Verbindung mit den pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Eigenschaften herkömmlicher Methylphenidat-Formulierungen, welche eine mit der kurzen Plasmahalbwertszeit von 2–3 h einhergehende rasche Rückkehr der Leitsymptome implizieren [76, 77, 78, 79]. Damit wird Methylphenidat zu einem prototypischen Beispiel einer Noncompliance „nicht verzeihenden“ Substanz [80]. Die klinische Relevanz dieses Sachverhalts wird belegt durch die außergewöhnlich hohe Rate an Therapieabbrüchen nach relativ kurzen Zeitspannen von wenigen Monaten [41, 81]; in Nordbaden etwa betrug im Jahr 2003 die durchschnittliche Dauer einer Methylphenidat-Therapie weniger als 3 Monate [82].
- Gut kontrollierte klinische Studien (wie z. B. die MTA-Studie, s. oben) zeigen die Wirksamkeit unter Idealbedingungen. Für die Beurteilung der Kosteneffektivität einer Therapie kommt es hingegen auf die Wirksamkeit unter Praxisbedingungen („effectiveness“) an, dafür ist eine hohe Wirksamkeit in gut kontrollierten klinischen Studien („efficacy“) zwar eine notwendige, aber keine hinreichende Voraussetzung [83, 84]. Neben der Bestimmung der tatsächlichen Therapiedauer mittels retrospektiver Datenbankanalysen gilt die Durchführung sogenannter pragmatischer klinischer Studien, in denen eine initiale Randomisierung mit minimalen Interventionen verknüpft wird, als geeignete Methode zur Erhebung von Daten, welche die Bedingungen der realen medizinischen Versorgung reflektieren [73, 85, 86].
- Aus den Vereinigten Staaten liegen Berichte von drei unabhängig vonein-

Tab. 3 Kosten je gewonnenes QALY der in der MTA-Studie geprüften Behandlungsstrategien „intensives Medikationsmanagement“ und „Kombinationsbehandlung“

	ADHS (DSM-IV) (alle)	ADHS (DSM-IV) (ohne Komorbidität)	HKS (ICD-10) (mit oder ohne Störungen des Sozialverhaltens)
	n=579	n=184	n=145
MM vs. DoNt	20.138–36.787 EUR	18.956–34.627 EUR	22.620–41.320 EUR
Comb vs. MM	731.774–1.336.707 EUR	637.102–1.163.773 EUR	422.613–771.973 EUR

MM intensives Medikationsmanagement, DoNt Nichtstun-Alternative, Comb Kombinationsbehandlung aus intensiver Verhaltenstherapie plus Medikationsmanagement, QALY qualitätsadjustiertes Lebensjahr, HKS hyperkinetische Störung.

Daten berechnet für Deutschland, direkte medizinische Kosten bewertet aus gesellschaftlicher Perspektive. Zeithorizont 14 Monate. International gebräuchlich sind Kosteneffektivitäts-Benchmarks um 50.000 EUR je QALY [52, 54, 63]

Tab. 4 Für die Therapie der ADHS in Deutschland zugelassene Medikamente (Stand September 2009)

Handelsname	Wirkstoff	Mittlere Tagesdosis	Hersteller	Kosten/Tagesdosis (EUR)
Ritalin ^R	Methylphenidat (Wirkdauer bis zu 4 h)	30 mg (in 2–3 Einzeldosen)	Novartis	1,62
Medikinet ^R	Methylphenidat (Wirkdauer bis zu 4 h)	30 mg (in 2–3 Einzeldosen)	Medice	1,57
Generika	Methylphenidat (Wirkdauer bis zu 4 h)	30 mg (in 2–3 Einzeldosen)	Hexal, TAD, 1A Pharma	1,16
Medikinet ^R retard	Methylphenidat (Wirkdauer bis zu 8 h)	30 mg (einmal täglich)	Medice	1,75
Concerta ^R XL („MPH-MR12“)	Methylphenidat-OROS (Wirkdauer bis zu 12 h)	36 mg (einmal täglich)	Janssen-Cilag	2,06
Strattera ^R	Atomoxetin	10–60 mg (in der Regel einmal täglich)	Lilly	4,16

Alle Preisangaben auf Basis N2, Quelle: Gelbe Liste, 17. September 2009. Die angegebenen Tagesdosen sind als Annahmen typischer Dosierungen zu verstehen, nicht als Empfehlungen. Die optimale Dosierung muss für jeden Patienten individuell durch Titration ermittelt werden.

ander durchgeführten retrospektiven Datenbankanalysen vor, welche übereinstimmend eine signifikant längere Therapiedauer mit MPH-MR12 im Vergleich zu kurz wirksamem Methylphenidat belegen [87, 88, 89, 90]. Eine Limitation retrospektiver Datenbankanalysen ist die fehlende Randomisierung der Patienten und damit das Potenzial für Bias; für eine der zitierten Datenbankanalysen erscheint zumindest die Hypothese einer Selektion stärker beeinträchtigter Kinder und deshalb längerer Therapiedauer mit MPH-MR12 unwahrscheinlich, nachdem keine Unterschiede in der Komorbidität zwischen den Pati-

entengruppen, aber weniger Hospitalisierungen und Notfallbehandlungen bei Patienten unter MPH-MR12 beobachtet wurden [89, 90]. – Eine im Durchschnitt etwas längere Therapiedauer unter retardiertem Methylphenidat wird in nordamerikanischen administrativen Datenbankanalysen auch bei Erwachsenen beobachtet [91].

- Steele et al. verglichen in einer prospektiven randomisierten Studie in Kanada MPH-MR12 mit kurz wirksamem Methylphenidat über einen Zeitraum von 8 Wochen unter praxisnahen „pragmatischen“ Bedingungen und berichten signifikant bessere

Ansprechraten im Elternurteil unter MPH-MR12 verglichen mit 2-mal und 3-mal täglicher Gabe von nicht-retardiertem Methylphenidat; leider liegen aus dieser Studie allerdings keine Lehrer-Ratings vor [92]. Auch diese Daten wurden für gesundheitsökonomische Modellrechnungen herangezogen, wiederum mit konsistenten Resultaten [71].

Atomoxetin

Die gesundheitsökonomische Bewertung von Atomoxetin, das in der Regel ebenfalls einmal täglich verabreicht werden kann [93], fällt demgegenüber weniger überzeugend aus. Zwar wurden Modellrechnungen für England publiziert, welche unter der Prämisse vergleichbarer Effektivität eine akzeptablen ICER im Bereich von 11.500 bis 16.000 Pfund je QALY (Variation abhängig von der Vergleichstherapie) ergaben, doch gelang dies nur mithilfe der Annahme, dass die „Qualität“ eines Ansprechens auf Atomoxetin sich vorteilhaft von Methylphenidat unterscheidet [94]. Diese Annahme liegt gleichermaßen einer unlängst vorgestellten Adaptation des Atomoxetin-Modells für Spanien zugrunde [95]. Demgegenüber ergaben zwei eigenständige Metaanalysen unabhängig voneinander eine Effektstärke, bezogen auf die Verbesserung der ADHS-Kernsymptome, von 0,62 für Atomoxetin und 0,95 bzw. 1,02 für MPH-MR12 [96, 97, 98, 99]. Bei höheren Kosten und maximal vergleichbarer, aber geringerer klinischer Effektstärke gegenüber langwirksamem Methylphenidat muss daher für Atomoxetin von ökonomischer Inferiorität ausgegangen werden [73]. Damit ist Atomoxetin eine Therapie der 2. Wahl für Patienten, bei denen Methylphenidat entweder nicht befriedigend wirkt, zu intolerablen Nebenwirkungen führt oder kontraindiziert ist. In dieser Schlussfolgerung konvergiert die ökonomische Analyse mit einer frühen klinischen Bewertung, welche die Bundesärztekammer schon im August 2005 zur ADHS abgegeben hat [100].

Limitationen

Sämtliche Kosteneffektivitätsanalysen beziehen sich auf ADHS bei Kindern und

Hier steht eine Anzeige.



Jugendlichen und sind überwiegend auf einen Zeitraum von 12 bis 14 Monaten beschränkt. Bisher wurden zwei längerfristige Modellierungsversuche unternommen, die aber ebenfalls die über das Gesundheitssystem hinausgehenden Konsequenzen einer ADHS nicht berücksichtigen. Zu dieser Frage besteht erheblicher Forschungsbedarf. Noch unbefriedigender ist die Situation bezüglich der Wirtschaftlichkeit psychotherapeutischer Ansätze; hierbei sollte das Fehlen positiver gesundheitsökonomischer Evidenz jedoch nicht vorschnell mit etwaiger Evidenz generell fehlender Wirtschaftlichkeit verwechselt werden.

Fazit für die Praxis

Eine intensive medikamentöse Therapie der ADHS unter intensiver Betreuung durch spezialisierte Ärzte ist nach weithin akzeptierten gesundheitsökonomischen Maßstäben kosteneffektiv und erfüllt aus dieser Sicht damit das Kriterium der Wirtschaftlichkeit. Ökonomische Analysen unterstützen die Therapie einer ADHS mit Stimulanzien, ausdrücklich unter Einschluss der neueren lang wirk-samen Präparate. Insbesondere bei ko-existierenden depressiven oder Angststörungen könnten auch gezielte verhaltenstherapeutische Interventionen (in Kombination mit Medikation) das Kriterium der Kosteneffektivität erfüllen, während die derzeitige Datenlage vermuten lässt, dass eine allein psychotherapeutisch ausgerichtete Strategie unter dem Gesichtspunkt ihrer Kosteneffektivität fast immer von einer intensiven medikamentösen Therapie dominiert werden dürfte. Zu beachten ist hierbei, dass eine ökonomische Bewertung mithilfe des klassischen Nutzenmaßes, der Zahlungsbereitschaft der Patienten bzw. ihrer Eltern, durchaus ein relativ besseres Bild für psychotherapeutische Interventionen ergeben könnte.

Korrespondenzadresse

Prof. Dr. M. Schlander

Institute for Innovation & Valuation in Health Care (InnoValHC)

An der Ringkirche 4, 65197 Wiesbaden
michael.schlander@innoval-hc.com

Interessenkonflikt. Der korrespondierende Autor weist auf folgende Beziehungen hin: Er beziehungsweise das von ihm geleitete gemeinnützige Institut erhielten im Zusammenhang mit der vorliegenden Thematik Honorare für Vorträge und gutachterliche Tätigkeiten sowie Unterstützung von Forschungsvorhaben von der American und Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP/CAPAP), der Kassenärztlichen Vereinigung Baden-Württemberg (KVBW), dem National Institute of Mental Health (NIMH), dem Verband der Ersatzkassen (vdek), sowie von den Unternehmen E.Lilly, Janssen-Cilag, Pfizer, Shire und Novartis.

Literatur

1. Sozialgesetzbuch (SGB), Fünftes Buch (V): Gesetzliche Krankenversicherung. §2, Abs. 4
2. Schlander M (2007) Impact of attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) on prescription drug spending for children and adolescents: increasing relevance of health economic evidence. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health* 1:13
3. Schlander M, Trott GE, Schwarz O (2009) Gesundheitsökonomie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung in Deutschland (Teil 1): Versorgungsepidemiologie und Krankheitskosten. *Nervenarzt* (im Druck)
4. Torrance GW, Feeny D (1989) Utilities and quality-adjusted life years. *Int J Technol Assess Health Care* 5(4):559–575
5. Luebbe W (2001) Rationing – basic philosophical principles and the practice. In: Breyer F, Kliemt H, Thiele F (eds) *Rationing in Medicine: Ethical, Legal and Practical Aspects*. Springer, Berlin, S 105–117
6. Schlander M (2003) Zur Logik der Kosteneffektivität. *Gesundheitsökonomie und Ressourcenallokation*. *Dtsch Arztebl* 100(33):A2140–A2141
7. Schlander M (2005) Kosteneffektivität und Ressourcenallokation: Gibt es einen normativen Anspruch der Gesundheitsökonomie? In: Kick HA, Taupitz J (Hrsg) *Gesundheitswesen zwischen Wirtschaftlichkeit und Menschlichkeit*. LIT, Münster, 37–112
8. Dolan P, Shaw R, Tsuchiya A, Williams A (2005) QALY maximisation and people's preferences: a methodological review of the literature. *Health Econ* 14(2):197–208
9. Richardson J, McKie J (2007) Economic evaluation of services for a National Health Scheme: the case for a fairness-based framework. *J Health Econ* 26(4):785–799
10. Schlander M (2009) *Der Effizienz auf der Spur. Z Evidenz Fortb Qual Gesundheitsw* (im Druck)
11. Drummond MF, Sculpher MJ, Torrance GW et al (2005) *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. 3. edn. Oxford Univ Press, Oxford
12. Schlander M (2007) *Health Technology Assessments by the National Institute for Health and Clinical Excellence: A Qualitative Study*. Springer, New York, NY
13. Loeber R, Green SM, Lahey BB, Stouthamer-Loeber M (1999) Differences and similarities between children, mothers, and teachers as informants on disruptive child behavior. *J Abnorm Child Psychol* 19:75–95
14. Fischer M, Barkley RA, Fletcher KE, Smallish L (1993) The stability of dimensions of behaviour in ADHD and normal children over an 8-year follow-up. *J Abnorm Child Psychol* 21:315–337
15. Danckaerts M, Heptinstall E, Chadwick O, Taylor E (1999) Self-report of attention deficit hyperactivity disorder in adolescents. *Psychopathology* 32:81–92
16. De Civita M, Regier D, Alamgir AH et al (2005) Evaluating health-related quality-of-life studies in paediatric populations: some conceptual, methodological and developmental considerations and recent applications. *Pharmacoeconomics* 23(7):659–685
17. Griebsch I, Coast J, Brown J (2005) Quality-adjusted life-years lack quality in pediatric care: a critical review of published cost-utility studies in child health. *Pediatrics* 115:e600–e614
18. Ravens-Sieberer U, Erhart M, Wille N et al (2006) Generic health-related quality-of-life assessment in children and adolescents: methodological considerations. *Pharmacoeconomics* 24(12):1199–1220
19. M Schlander (2007) Lost in Translation? Over-Reliance on QALYs May Lead to Neglect of Relevant Evidence. 6th World Congress of the International Health Economics Association (IHEA), Copenhagen / Denmark, July 8–11, Published online at http://www.papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=992668 (Social Science Research Net)
20. McGregor M (2003) Cost-utility analysis: use QALYs only with great caution. *Can Med Assoc J (CMAJ)* 168(4):433–434
21. Klassen A, Miller A, Fine S (2004) Health-related quality of life in children and adolescents who have a diagnosis of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 114(5):541–547
22. Retz-Junginger P, Sobanski E, Alm B et al (2008) Alters- und geschlechtsspezifische Besonderheiten der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung. *Nervenarzt* 79:809–819
23. Jans T, Kreiker S, Warnke A (2008) Multimodale Therapie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung im Kindesalter. *Nervenarzt* 79:791–800
24. Jacob CP, Philippen A, Ebert D, Deckert J (2008) Multimodale Therapie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung im Erwachsenenalter. *Nervenarzt* 79:801–808
25. Arbeitsgemeinschaft (AG) ADHS der Kinder- und Jugendärzte e.V. Leitlinie: ADHS (Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung) bei Kindern und Jugendlichen. *Forchheim: Aktualisierte Fassung Januar 2007*
26. Deutsche Gesellschaft für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie (Hrsg) (2007) *Leitlinien zur Diagnostik und Therapie von psychischen Störungen im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter*. 3. Aufl. Deutscher Ärzteverlag, Köln
27. American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (2002) Practice parameter for the use of stimulant medications in the treatment of children, adolescents, and adults. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41 [Suppl 2]:26–49
28. American Academy of Pediatrics (2001) Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Committee on Quality Improvement. *Clinical practice guideline: treatment of the school-aged child with attention-deficit/hyperactivity disorder*. *Pediatrics* 108(4):1033–1044
29. Kassenärztliche Bundesvereinigung (KVB) (2008) *Qualitätsgesicherte Versorgung von Kindern und Jugendlichen mit ADHS/ADS*. Ein Konzept der Vertragswerkstatt. KBV, Berlin
30. Schachar R, Jadao AR, Gaud M et al (2002) Attention-deficit hyperactivity disorder: critical appraisal of extended treatment studies. *Can J Psychiatry* 47(4):337–348
31. Jadao AR, Boyle M, Cunningham C et al (1999) *Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. Evidence Report/Technology Assessment No 11* (prepared by McMaster University under contract no 290-97-0017). AHRQ Publication No 00-E005. Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), Rockville, MD

32. Arnold LE, Abikoff HB, Cantwell DP et al (1997) National Institute of Mental Health Collaborative Multimodal Treatment Study of children with ADHD (the MTA). Design challenges and choices. *Arch Gen Psychiatry* 54:865–870
33. MTA Cooperative Group (1999) A 14-month randomized clinical trial of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 56:1073–1086
34. MTA Cooperative Group (1999) Moderators and mediators of treatment response for children with attention-deficit/hyperactivity disorder: the multimodal treatment study of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 56:1088–1096
35. MTA Cooperative Group (2004) National Institute of Mental Health Multimodal Treatment Study of ADHD follow-up: 24-month outcomes of treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics* 113(4):754–761
36. Jensen PS, Arnold LE, Swanson JM et al (2007) 3-year follow-up of the NIMH MTA Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46(8):989–1002
37. Greenhill LL, Swanson JM, Vitiello B et al (2001) Impairment and deportment responses to different methylphenidate doses in children with ADHD: the MTA titration trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40(2):180–187
38. Vitiello B, Severe JB, Greenhill LL et al (2001) Methylphenidate dosage for children with ADHD over time under controlled conditions: lessons from the MTA. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40(2):188–196
39. Wells KC, Pelham WE, Kotkin RA et al (2000) Psychosocial treatment strategies in the MTA Study: rationale, methods, and critical issues in design and implementation. *J Abnorm Child Psychol* 28(6):483–505
40. Abikoff H, Arnold LE, Newcorn JH et al (2002) Emergency/adjunct services and attrition prevention for randomized clinical trials in children: the MTA manual-based solution. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 41(5):498–504
41. Hack S, Chow B (2001) Pediatric psychotropic medication compliance: a literature review and research-based suggestions for improving treatment compliance. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 11(19):59–67
42. Arnold LE, Abikoff HB, Cantwell DP et al (1997) NIMH collaborative multimodal treatment study of children with ADHD (MTA): design, methodology, and protocol evolution. *J Atten Disord* 2(3):141–158
43. Pelham WE (1999) The NIMH Multimodal Treatment Study for attention-deficit hyperactivity disorder: just say yes to drugs alone? *Can J Psychiatry* 44:981–990
44. Swanson JM, Kraemer HC, Hinshaw SP et al (2001) Clinical relevance of the primary findings of the MTA: success rates based on severity of ADHD and ODD symptoms at the end of treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40(2):168–179
45. Arnold LE, Chuang S, Davies M et al (2004) Nine months of multicomponent behavioral treatment for ADHD and effectiveness of MTA fading procedures. *J Abnorm Child Psychol* 32(1):39–51
46. Arnold LE, Molina B, Swanson J et al (2005) New ADHD Insights from MTA Data Through 36 Months. 52nd Annual Meeting of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry (AACAP) and 25th Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry (CAPAP) Annual Meeting, Toronto, Ontario, October 18–23, *Sci Proc* 25D:p 25
47. Swanson JM, Hinshaw SP, Arnold LE et al (2007) Secondary evaluations of MTA 36-month outcomes: propensity score and growth mixture model analyses. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46(8):1003–1014
48. Molina BSG, Flory K, Hinshaw SP et al (2007) Delinquent behavior and emerging substance use in the MTA at 36 months: prevalence, course, and treatment effects. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 46(8):1028–1040
49. Barbaresi WJ, Katusic Slavica K, Colligan R et al (2007) Long-term school outcomes for children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a population-based perspective. *J Dev Behav Pediatr* 28(4):265–273
50. Barbaresi WJ, Katusic Slavica K, Colligan R et al (2007) Modifiers of long-term school outcomes for children with attention-deficit/hyperactivity disorder: does treatment with stimulant medication make a difference? Results from a population-based study. *J Dev Behav Pediatr* 28(4):274–287
51. Jensen PS, Hinshaw SP, Kraemer HC et al (2001) ADHD comorbidity findings from the MTA Study: comparing comorbid subgroups. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40(2):147–158
52. Jensen PS, Garcia JA, Glied S et al (2005) Cost-effectiveness of ADHD treatments: findings from the multimodal treatment study of children with ADHD. *Am J Psychiatry* 162(9):1628–1636
53. Foster EM, Jensen PS, Schlander M et al (2007) Treatment for ADHD: is more complex treatment cost-effective for more complex cases? *Health Serv Res* 42(1):165–182
54. Santosh PJ, Taylor E, Swanson J et al (2005) Refining the diagnoses of inattention and overactivity syndromes: a reanalysis of the Multimodal Treatment study of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) based on ICD-10 criteria for hyperkinetic disorder. *Clin Neurosci Res* 5:307–314
55. Abikoff H, Hechtman L, Klein RG et al (2004) Social functioning in children with ADHD treated with long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 43(7):820–829
56. Hechtman L, Abikoff H, Klein RG et al (2004) Academic achievement and emotional status of children with ADHD treated with long-term methylphenidate and multimodal psychosocial treatment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 43(7):812–819
57. Chronis AM, Jones HA, Raggi VL (2006) Evidence-based psychosocial treatments for children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clin Psychol Rev* 26:486–502
58. Ebert D, Krause J, Roth-Sackenheim C (2003) ADHS im Erwachsenenalter. Leitlinien auf der Basis eines Expertenkonsensus. *Nervenarzt* 74:939–946
59. Fritze J, Schmauss M (2002) Off-Label-Use: Der Fall Methylphenidat. *Nervenarzt* 73:1210–1212
60. Banaschewski T, Coghill D, Santosh P et al (2006) Long-acting medications for the hyperkinetic disorders. A systematic review and European treatment guideline. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 15(8):476–495
61. King S, Griffin S, Hodges Z et al (2006) A systematic review and economic model of the effectiveness and cost-effectiveness of methylphenidate, dexamfetamine and atomoxetine for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder in children and adolescents. *Health Technol Assess (Rockv)* 10(23)
62. Schlander M, Schwarz O, Trott GE et al (2005) Treatment of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): Are U.S. cost-effectiveness findings based upon the MTA Study relevant to mental health care policy makers in Germany? *Value Health* 8(6):A197
63. Schlander M, Schwarz O, Hakkaart-van Roijen L et al (2006) Cost-Effectiveness of Clinically Proven Treatment Strategies for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) in the United States, Germany, The Netherlands, Sweden, and United Kingdom. *Value Health* 9(6):A312
64. Towse A, Pritchard C, Devlin N (Hrsg) (2002) Cost-effectiveness thresholds. Economic and ethical issues. King's Fund and Office of Health Economics, London
65. Schlander M, Schwarz O, Hakkaart-van Roijen L et al (2006) Functional impairment of patients with attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): an alternative cost-effectiveness analysis of clinically proven treatment strategies based upon the NIMH MTA Study. *Value Health* 9(6):A312
66. Schlander M, Schwarz O, Foster EM et al (2006) Cost-effectiveness of clinically proven treatment strategies for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): Impact of coexisting conditions. *Value Health* 9(6):A309
67. Bird H, Shaffer D, Fisher P, Gould M (1993) The Columbia Impairment Scale (CIS): pilot findings on a measure of global impairment for children and adolescents. *Int J Methods Psychiatr Res* 3:167–176
68. Annemans L, Ingham M (2000) Estimating cost-effectiveness of Concerta OROS in attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD) – adapting the Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment's (CCOHTA) economic model of methylphenidate immediate release versus behavioural interventions from a parent's perspective. *Value Health* 5(6):517
69. Schlander M (2004) Cost-effectiveness of methylphenidate OROS for attention-deficit/hyperactivity disorder (ADHD): an evaluation from the perspective of the UK National Health Service (NHS). *Value Health* 7(3):236
70. Faber A, van Aghhoven M, Kalverdijs LJ et al (2008) Long-acting methylphenidate-OROS in youths with attention-deficit/hyperactivity disorder suboptimally controlled with immediate-release methylphenidate: a study of cost effectiveness in The Netherlands. *CNS Drugs* 22(2):157–170
71. Schlander M (2009) Cost effectiveness of long-acting methylphenidate for treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents in Finland: an evaluation based upon a randomized clinical trial. *Value Health (im Druck)*
72. Schlander M, Trott GE, Migliaccio-Walle K, Caro J (2004) Kosteneffektivität verbesserter Compliance mit medikamentöser Therapie der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung bei Kindern und Jugendlichen aus der Perspektive der Gesetzlichen Krankenversicherung. Jahrestagung des Berufsverbands der Ärzte für Kinder- und Jugendpsychiatrie und Psychotherapie in Deutschland (BKJPP), Gelsenkirchen, Abstraktband, p 23
73. Schlander M (2007) Long-acting medications for the hyperkinetic disorders: a note on cost-effectiveness. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 16(7):421–429
74. Claxton A, Cramer J, Pierce C (2001) A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 23(8):1296–1310

Kurt-Schneider-Wissenschaftspreis

Der von Janssen-Cilag GmbH Deutschland für besondere wissenschaftliche Leistungen gestiftete und mit 10.000 EUR dotierte Preis wird beim 17. Weißenauer Schizophrenie-Symposium 2010 in Köln zum 12. Mal verliehen. Der Preis dient der Förderung der psychiatrischen Forschung, vorrangig auf dem Gebiet der Schizophrenien einschließlich Grundlagenforschung (klinische Psychopathologie, Biochemie, Neurophysiologie, Psychopharmakologie, Genetik, Epidemiologie), Diagnostik, Prävention, Therapie und Rehabilitation.

Einsendungen von einer (publizierten oder zum Druck angenommenen) Arbeit (mehr als eine Arbeit nur in begründeten Ausnahmefällen) in deutscher oder englischer Sprache (9fache Ausfertigung mit einseitigen Exposé) sind bis zum 30.06.2010 an das Kuratorium (Peter Berner, Paris; Martin Gerwe, Neuß; Gisela Gross, Bonn; Gerd Huber, Bonn; Werner Janzarik, Heidelberg; Joachim Klosterkötter, Köln; Hubertus von Loeper, Krefeld; Henning Saß, Aachen; Lilo Süllwold, Frankfurt/M.) zu richten. Vorsitzender des Kuratoriums: Professor Dr.med. Dr.h.c.mult. Gerd Huber Universitäts-Nervenklinik D-53105 Bonn (Venusberg).
 Fax: +49 (0)228 32 28 83;
 e-mail: gerd.huber@ukb.uni-bonn.de

75. Swanson J (2003) Compliance with stimulants for attention-deficit/hyperactivity disorder. Issues and approaches for improvement. *CNS Drugs* 17(2):117–131

76. Cox BM (1990) Drug tolerance and physical dependence. In: Pratt WB, Taylor P (eds) *Principles of Drug Action: The Basis of Pharmacology*. Churchill Livingstone, New York, NY, p 639–690

77. Swanson JM, Kinsbourne M, Roberts W, Zucker K (1978) A time-response analysis of the effect of stimulant medication on the learning ability of children referred for hyperactivity. *Pediatrics* 61:21–29

78. Greenhill LL (1992) Pharmacologic treatment of attention deficit hyperactivity disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 15:1–27

79. Greenhill LL, Perel JM, Rudolf G et al (2001) Correlations between motor persistence and plasma levels of methylphenidate-treated boys with ADHD. *Int J Neuropsychopharmacol* 4:207–215

80. Meredith PA (1999) Achieving and assessing therapeutic coverage. In: Métry JM, Meyer UA (Hrsg) *Drug Regimen Compliance: Issues in Clinical Trials and Patient Management*. John Wiley & Sons, Chichester, 41–60

81. Miller AR, Lalonde CE, McGrail KM (2004) Children's persistence with methylphenidate therapy: a population-based study. *Can J Psychiatry* 49(11):761–768

82. Schlander M, Schwarz O, Trott GE et al (2007) Is Methylphenidate Overprescribed in Germany? New Pharmacoepidemiological Data from Nordbaden on its Use in Children and Adolescents with ADHD. *J Ment Health Policy Econ* 10 [Suppl 1]:37

83. Schwartz D, Lellouch J (1967) Explanatory and pragmatic attitudes in therapeutic trials. *J Chronic Dis* 20:637–648

84. Weiss MD, Gadow K, Wadell MB (2006) Effectiveness outcomes in attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Clin Psychiatry* 67 [Suppl 8]:38–45

85. Revicki DA, Frank L (1999) Pharmacoeconomic evaluations in the real world: effectiveness versus efficacy studies. *Pharmacoeconomics* 15(5):423–434

86. Hughes DA, Bagust A, Haycox A, Walley T (2001) Accounting for noncompliance in pharmacoeconomic evaluations. *Pharmacoeconomics* 19(12):1185–1197

87. Marcus SC, Wan GJ, Kemner JE, Olfson M (2005) Continuity of methylphenidate treatment for attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Pediatr Adolesc Med* 159:572–578

88. Sanchez RJ, Crismon ML, Barner JC et al (2005) Assessment of adherence measures with different stimulants among children and adolescents. *Pharmacotherapy* 25(7):909–917

89. Kemner JE, Lage MJ (2006) Effect of methylphenidate formulation on treatment patterns and use of emergency room services. *Am J Health Syst Pharm* 63(4):317–322

90. Kemner JE, Lage MJ (2006) Impact of methylphenidate formulation on treatment patterns and hospitalizations: a retrospective analysis. *Ann Gen Psychiatry* 5(5):1–8

91. Olfson M, Marcus SC, Zhang HF, Wan GJ (2007) Continuity in methylphenidate treatment in adults with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Manag Care Pharm* 13(7):570–577

92. Steele M, Weiss M, Swanson J et al (2006) A randomized, controlled, effectiveness trial of OROS-methylphenidate compared to usual care with immediate-release-methylphenidate in attention-deficit-hyperactivity-disorder. *Can J Clin Pharmacol* 13 (1):e50–e62

93. Kratochvil CJ, Milton DR, Vaughan BS, Greenhill LL (2008) Acute atomoxetine treatment of younger and older children with ADHD: a meta-analysis of tolerability and safety. *Child Adolesc Psychiatr Ment Health* 2:25

94. Cottrell S, Tilden D, Robinson P et al (2008) A modeled evaluation comparing atomoxetine with stimulant therapy in the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder in the United Kingdom. *Value Health* 11(3):376–388

95. Hong J, Dilla T, Arellano J (2009) A modeled economic evaluation comparing atomoxetine with methylphenidate in the treatment of children with attention-deficit/hyperactivity disorder in Spain. *BMC Psychiatry* 9:15

96. Faraone SV (2003) Understanding the effect size of ADHD medications: implications for clinical care. *Medscape Psychiatry Mental Health* 8:1–7

97. Steinhoff K, Wigal T, Swanson J (2003) Single daily dose ADHD medication effect size evaluation. Poster presentation, 50th Annual Meeting of the American Academy for Child and Adolescent Psychiatry, Miami, FL, 22–27

98. Steinhoff K (2004) Attention-deficit/hyperactivity disorder: medication treatment-dosing and duration of action. *Am J Manag Care* 10(4):S99–S106

99. Faraone SV, Biederman J, Spencer TJ, Aleardi M (2006) Comparing the efficacy of medications for ADHD using meta-analysis. *MedGenMed* 8(4):4

100. Blanz B, Döpfner M, Fleischmann J et al (2005) Stellungnahme zur „Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ASHS)“ – Langfassung. Bundesärztekammer, Berlin