

Thomas D. Szucs^a, Roger Darioli^b

^a Institut für Sozial- und Präventivmedizin,
Universität Zürich

^b Centre Hospitalier Universitaire Lausanne

Kosteneffektivität von Perindopril bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit in der Schweiz: eine Analyse der EUROPA-Studie

Wirtschaftlichkeit von Perindopril in der koronaren Herzkrankheit

Summary

Background: The efficacy of therapy for coronary heart disease with ACE inhibitors has been documented in clinical investigations. The EUROPA study has backed up the clinical usefulness of the ACE inhibitor perindopril in a dose of 8 mg/day in patients with stable coronary heart disease without cardiac failure. This provides an opportunity of evaluating the cost-effectiveness of this therapy in the context of the Swiss healthcare system.

Patients and methods: The cost-effectiveness of perindopril was evaluated on the basis of EUROPA study results by incremental cost-effectiveness analysis. All costs were evaluated from the viewpoint of compulsory sickness insurance. Effectiveness was computed as life years gained, using epidemiological modelling. Costs and effectiveness were subjected to univariate sensitivity analysis.

Results: The incremental costs amount to CHF 1684 (1108 euro) in the group treated with perindopril. Life years gained by the therapy (mean duration 4.2 yr) amount to 0.167 per patient. The resultant cost effectiveness of perindopril therapy in Switzerland amounts, discounted, to CHF 10 086 (6636 euro) per life year gained. The soundness of this result was backed by an extensive sensitivity analysis, with costs of CHF 5758 (3788 euro) to CHF 16 809 (11 059 euro) per life year saved.

Conclusion: Administration of 8 mg perindopril in patients with stable coronary heart disease in Switzerland shows a comparatively favourable cost-effectiveness ratio.

Key words: costs; cost-effectiveness; coronary heart disease; ACE inhibitors

nische Nutzen des ACE-Hemmers Perindopril in einer Dosis von 8 mg/d bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit ohne Anzeichen einer Herzinsuffizienz belegt. Dies ist Anlass, die Kosten-Effektivität dieser Therapie, bezogen auf das schweizerische Gesundheitssystem, zu bewerten.

Patienten und Methoden: Die Wirtschaftlichkeit von Perindopril wurde auf der Grundlage der Ergebnisse der EUROPA-Studie bewertet. Die Analyse wurde mittels einer inkrementalen Kosten-Effektivitäts-Analyse untersucht. Alle Kosten wurden aus Sicht der obligatorischen Krankenversicherung bewertet. Die Effektivität wurde als gewonnene Lebensjahre mittels einer epidemiologischen Modellierung berechnet. Kosten und Effektivität wurden einer univariaten Sensitivitätsanalyse unterworfen.

Resultate: Die inkrementalen Kosten betragen CHF 1684 (Euro 1108) in der mit Perindopril behandelten Gruppe. Die durch die Therapie (durchschnittliche Dauer: 4,2 Jahre) gewonnenen Lebensjahre betragen 0,167 pro Patient. Die abgeleitete Kosteneffektivität der Perindopril-Behandlung in der Schweiz beträgt diskontiert CHF 10 086 (Euro 6636) pro gewonnenes Lebensjahr. Die Robustheit dieses Ergebnisses konnte durch eine extensive Sensitivitätsanalyse erhärtet werden, mit Kosten pro gerettetes Lebensjahr von CHF 5758 (Euro 3788) bis CHF 16 809 (Euro 11 059).

Schlussfolgerung: Der Einsatz von 8 mg Perindopril bei Patienten mit einer stabilen koronaren Herzkrankheit in der Schweiz zeigt vergleichsweise ein günstiges Kosten-Effektivitäts-Verhältnis.

Key words: Kosten; Wirtschaftlichkeit; koronare Herzkrankheit; ACE-Hemmer

Zusammenfassung

Hintergrund: Die Wirksamkeit der Therapie der koronaren Herzkrankheit mit ACE-Hemmern wurde in klinischen Untersuchungen belegt. In der EUROPA-Studie wurde der kli-

Korrespondenz:

Thomas D. Szucs, MD MBA MPH LLM
Institut für Sozial- und Präventivmedizin
Universität Zürich
CH-8006 Zürich
E-Mail: thomas.szucs@ifspm.unizh.ch

Hintergrund

Die koronare Herzkrankheit (KHK) ist weltweit in industrialisierten Ländern eine der häufigsten Krankheiten; die Inzidenz der KHK ist stark alters- und geschlechtsabhängig und bewegt sich je nach Region zwischen 0,1 und 1,1% pro Jahr (ab 5. Lebensjahrzehnt; Nord-Süd-Gefälle) [1]. Unter den Todesursachen nehmen kardiovaskuläre Erkrankungen den ersten Platz ein. Eine erschreckende Entwicklung stellt die Zunahme der KHK bei Kindern und Jugendlichen dar [2]. Die grossen Anstrengungen der letzten Jahre in der Primär- und Sekundärprävention der KHK (effizientere Medikamente, Modifizierung des Lebensstils) konnten zwar die Prognose der Erkrankung verbessern, trotzdem bleiben Morbidität und Mortalität hoch, und damit auch die volkswirtschaftlichen Kosten.

Besondere gesundheitsökonomische Relevanz haben kardiovaskuläre Erkrankungen wegen ihres enormen Ressourcen-Verbrauchs im Falle ihres Eintretens sowie wegen des Ressourcen-Anspruchs bei Umsetzung des wissenschaftlich gesicherten Präventionspotentials. Im Vordergrund solcher Betrachtungen stehen vor allem die koronare Herzkrankheit, der akute Myokardinfarkt im speziellen, sowie der Schlaganfall. Die kardiovaskulären Erkrankungen stellen in der Schweiz wie in vielen anderen entwickelten Industrieländern die häufigste Todesursache (ca. 50% der Gesamttodesursachen) dar [3]. In der Schweiz leiden schätzungsweise 300 000 Patienten, d.h. etwa 4% der Bevölkerung, an einer koronaren Herzkrankheit [4]. Die koronare Herzkrankheit stellt darüber hinaus eine enorme ökonomische Belastung für das Gesundheitssystem dar. Für das Jahr 1993 verursachte die koronare Herzkrankheit Kosten von 2,1 Milliarden Schweizer Franken. Davon fielen rund 47% als direkte und 53% als indirekte Kosten an [5]. Man schätzt dabei eine Verdoppelung der Ausgaben bis 1998. Eine ähnlich hohe Belastung der koronaren Herzkrankheit wurde für Deutschland ermittelt [6]. Diese Zahlen unterstreichen die Wichtigkeit ökonomisch sinnvoller Präventionskampagnen und Therapieansätze in der Behandlung der koronaren Herzerkrankungen [7].

Die vor kurzem publizierten, grossen Interventionsstudien bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko (HOPE) [8], bei Patienten nach Bypass-Chirurgie (QUO VADIS) [9] und bei Patienten nach koronarer Revascularisation (APRES) [10] ergaben, dass von der Medikamentenklasse der ACE-Hemmer

auch KHK-Hochrisikopatienten ohne Herzinsuffizienz profitieren. Die Effekte werden neben der Reduktion der klassischen kardiovaskulären Risikofaktoren auf rheologische, endotheliale und antithrombotische Eigenschaften der ACE-Hemmer zurückgeführt, die die Entwicklung oder Komplikationen der koronaren Arteriosklerose antagonisieren [11, 12].

In der vorliegenden EUROPA-Studie [13] wurde untersucht, wie wirksam der ACE-Hemmer Perindopril bei Patienten mit KHK (ohne Herzinsuffizienz) in Ergänzung zur etablierten Sekundärprophylaxe mit Aspirin (ASS), Betablocker und Statin ist.

EUROPA (EUROpean trial On reduction of cardiovascular risk with Perindopril in stable coronary Artery disease) ist die bisher grösste Studie zur Sekundärprävention bei KHK-Patienten. Anders als in einer früheren ACE-Hemmer-Studie (HOPE) [7], in die gezielt Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko aufgenommen worden sind, ist man in EUROPA weniger selektiv vorgegangen.

In dieser Studie war ein breites Spektrum von Patienten mit dokumentierter stabiler KHK ohne Herzinsuffizienz vertreten, deren kardiovaskuläres Risiko als vergleichsweise niedrig einzustufen war. Diese Population repräsentiert besser als in anderen Studien das Spektrum typischer KHK-Patienten in der Praxis. Insgesamt 12 218 KHK-Patienten erhielten randomisiert entweder Perindopril (8 mg einmal täglich) oder Plazebo. Die Studienmedikation wurde dabei zusätzlich zu einer Standardtherapie verordnet, die zu einem hohen Teil Medikamente mit gesicherter prognoseverbessernder Wirkung (ASS, Betablocker, Statine) enthielt.

Trotz einer optimierten Basistherapie konnte bei diesen Patienten mit Perindopril (Coversum®) die Rate klinischer KHK-Komplikationen weiter gesenkt werden. Während der im Schnitt 4,2jährigen Beobachtungszeit lag die Inzidenzrate für die im primären Endpunkt kombinierten Ereignisse (kardiovaskulär bedingter Tod, Myokardinfarkt und Herzstillstand mit Überleben) mit Plazebo bei 9,9%.

Mit nur 8% war diese Rate in der Perindopril-Gruppe deutlich niedriger, wobei der Unterschied einer signifikanten Risikoreduktion um 20% entspricht. Der entscheidende Effekt war dabei die Verhütung tödlicher und nicht-tödlicher Herzinfarkte, deren Inzidenz durch Perindopril signifikant um 24% gesenkt wurde.

Eine vorbeugende Wirkung hatte Perindo-

pril auch auf die Entwicklung einer Herzinsuffizienz. So war das relative Risiko der Patienten, aufgrund erstmals aufgetretener Symptome einer Herzinsuffizienz in die Klinik zu müssen, unter Perindopril signifikant um 39% niedriger als unter Plazebo. Um ein kardiovaskuläres Ereignis zu verhindern, müssen infolgedessen 50 KHK-Patienten vier Jahre lang mit Perindopril behandelt werden.

Bisher wurden keine gesundheitsökonomischen Überlegungen zur EUROPA-Studie angestellt.

Hingegen wurde für den Einsatz von ACE-Hemmern bei Patienten mit KHK, die ein hohes Risiko an kardiovaskulären Komplikationen tragen, die Kosteneffektivität bereits nachgewiesen [14–16]. Eine kürzlich durchgeführte Wirtschaftlichkeitsanalyse der HOPE-Studie für die Schweiz wies für Ramipril CHF 6005 pro gerettetes Lebensjahr aus [17]. Die Kosteneffektivität von ACE-Hemmern wurde bisher auch in der Indikation Herzinsuffizienz [18, 19] sowie bei Patienten nach Myokardinfarkt

[20, 21] analysiert. Die Wirtschaftlichkeit von Perindopril wurde hingegen bisher noch nicht untersucht.

Das Patientenkollektiv der EUROPA-Studie zeigt gegenüber der HOPE-Studie ein deutlich tieferes Risikoprofil. Der Ausbau der medikamentösen Sekundärprophylaxe mittels eines ACE-Hemmers bei diesen Patienten würde sich stark kostentreibend auswirken und muss daher unter der aktuellen Verknappung finanzieller Ressourcen im Gesundheitswesen auf seine Effizienz (Wirtschaftlichkeit) überprüft werden. Die vorliegende Arbeit versucht dies exemplarisch.

In der folgenden Studie wurde untersucht, ob die medikamentöse Therapie mit Perindopril bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit in der Schweiz kosteneffektiv ist. Diese Fragestellung ergibt sich aufgrund der EUROPA-Studie [10]. Diese Studie zeigt erstmalig den Nutzen einer ACE-Hemmer-Therapie bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und niedrigem kardiovaskulärem Risiko.

Methodologische Grundlagen

Die vorliegende Analyse ist eine retrospektive Analyse. Die Daten der bereits veröffentlichten doppelblinden, randomisierten, Plazebo-kontrollierten EUROPA-Studie (Tab. 1) wurden als Grundlagen zur Ermittlung der Effektivität herangezogen [10]. Wir verweisen auf eine ausführliche Darstellung des Studien-Designs der EUROPA-Studie [22].

Tabelle 2 zeigt einen Vergleich der Eintrittswahrscheinlichkeiten einiger besonders kostenrelevanter klinischer Ergebnisse in der Perindopril- und der Plazebo-Gruppe. Der Beobachtungszeitraum sowie die Anzahl der Patienten entsprechen der EUROPA-Studie.

Den Endpunkt der Kosten-Effektivitäts-Analyse der Perindopril-Therapie bilden die Kosten pro gerettetes Lebensjahr in Schweizer Franken.

Tabelle 1

Die EUROPA (EUROpean trial On reduction of cardiac events with Perindopril in stable coronary Artery disease)-Studie.

Fragestellung	Einfluss einer Perindopril-Monotherapie bei Patienten mit stabiler koronarer Herzkrankheit ohne Herzinsuffizienz Einfluss der Therapie auf die Inzidenz kardiovaskulärer Folgeereignisse (kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Herzstillstand mit erfolgreicher Reanimation)
Studiendesign	multizentrisch, doppelblind, randomisiert, Plazebo-kontrolliert
Anzahl Patienten	13 655 Patienten
Einschlusskriterien	Alter ≥ 18 Jahre bestehende koronare Herzkrankheit Myokardinfarkt vor mehr als 3 Monaten, oder Revaskularisation vor mehr als 6 Monaten, oder angiographische Evidenz einer >70 prozentigen Stenose von einer oder mehreren Koronararterien keine Hinweise auf eine Herzinsuffizienz keine ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Blocker-Therapie innerhalb des letzten Monats keine Niereninsuffizienz keine Hypotension oder unkontrollierte Hypertonie
Intervention	Plazebo Perindopril 8 mg/Tag
Beobachtungszeitraum	4,2 Jahre (Mittelwert)

Tabelle 2

Vergleich der gesundheitsökonomisch relevanten Behandlungseffekte.

Gruppe	Perindopril (Rate/1000/5 Jahre)	Plazebo (Rate/1000/5 Jahre)	Hazard Ratio
Primärer Endpunkt: nicht-tödlicher Myokardinfarkt	48,28	61,89	0,78
Sekundärer Endpunkt: Hospitalisation aufgrund einer Herzinsuffizienz	10,31	16,86	0,61

Tabelle 3

Kosten in der Perindopril-Gruppe und Plazebo-Gruppe in CHF pro 1000 Patienten.

Gruppe	Perindopril	Plazebo	Differenz
Medikationskosten (8 mg/Tag)	2 685 488		2 685 488
Kosten des Myokardinfarkts	1 774 033	2 273 912	-499 879
Kosten der Herzinsuffizienz	90 736	148 396	-57 659
Gesamtkosten nominal	4 550 257	2 422 307	2 127 949
Gesamtkosten diskontiert			1 683 653

Kosten und Effektivität

Kosten

In die Ermittlung der Gesamtkosten der Perindopril-Therapie wurden drei direkt feststellbare Kostengruppen einbezogen: (1.) die Medikationskosten für Perindopril entsprechend der in der EUROPA-Studie verwendeten Dosierung, (2.) die akuten Kosten eines Myokardinfarktes, (3.) die akuten Kosten der Herzinsuffizienz-bedingten Hospitalisation. Indirekte und intangible Kosten (z.B. Kosten aufgrund von Arbeitsausfallzeiten, Schmerz oder Verlust an Lebensqualität) wurden in die vorliegende Berechnung nicht miteinbezogen.

Die Therapiekosten für Perindopril wurden anhand des Apothekenverkaufspreises ermittelt (Arzneimittelkompendium 2004). Unter Verwendung der grössten verfügbaren Packung sowie einer Therapiedauer von 5 Jahren betragen die gesamten Arzneimittelkosten CHF 2,9 Mio. für tausend Patienten. Diese Berechnung erfolgt auf der Basis von CHF 1,65 Tagestherapiekosten für 8 mg Perindopril, abzüglich einer Zuzahlung von 10%. Damit errechnet sich ein Endpreis von CHF 1,47. Ebenso wurde konservativ eine 5jährige Therapiedauer gewählt, um die ursprünglich geplante, maximale Beobachtungsdauer («intent to treat population») zu berücksichtigen (Tab. 3).

Die Kosten eines akuten Myokardinfarktes (CHF 36 744) (Medikationskosten, Interventionen, stationärer Aufenthalt, ambulante Behandlung, Rehabilitation) wurden bereits anderweitig für die Schweiz bestimmt und für diese Analyse verwendet [23]. Die Kosten der Hospitalisation einer Herzinsuffizienz (CHF 8800) beruhen auf einer durchschnittlichen Liegezeit in einer Akutklinik von 8,8 Tagen [24].

Um die durch den Perindopril-Einsatz vermeidbaren Behandlungskosten zu ermitteln, wurden die der EUROPA-Studie entnommenen, vermeidbaren Ereignisse bezogen auf 1000 Patienten mit den Behandlungskosten pro Ereignis verknüpft. Dementsprechend lassen sich während 4,2 Jahren 14 Myokardinfarkte und 7 Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisationen vermeiden.

Effektivität

In der vorliegenden ökonomischen Analyse stellen die gewonnenen Lebensjahre in der mit Perindopril behandelten Gruppe im Vergleich zur Plazebo-Gruppe das Effektivitätskriterium dar. Die durchschnittliche Lebenserwartung von KHK-Patienten wurde anhand des DEALE-Verfahrens [25] für eine analoge, 60jährige schweizerische Population approximiert. Die durchschnittliche Lebenserwartung von 60jährigen Schweizern beträgt 83,2 Jahre für Männer und 87,5 Jahre für Frauen [26]. Die Restlebenserwartung beträgt infolge dessen 17,1 Jahre bei einer zugehörigen jährlichen Mortalitätsrate von 5,8%. Die modellierte Restlebenserwartung der Patienten der EUROPA-Studie beträgt 15,7 Jahre (6,4% p.a.) auf der Basis der DEALE-Methodik.

Kosten-Effektivität der Perindopril-Therapie

Die Kosten pro gerettetes Lebensjahr errechnen sich durch Division der Gesamtkostendifferenz zwischen der Perindopril- und Plazebo-Gruppe durch die Anzahl gewonnener Lebensjahre, die durch die Perindopril-Therapie erzielt wird.

Schwellenwerte der Kosten-Effektivität

Die Schwellenwerte für die Einschätzung, ob eine Intervention als kosteneffektiv gilt oder nicht, sind in der Schweiz wie auch in anderen Ländern, nicht zwingend explizit festgehalten. Aufgrund von Erfahrungen mit dem Bundesamt für Gesundheit kann man davon ausgehen, dass Werte unterhalb von CHF 50 000 pro gerettetes Lebensjahr in der Regel als kosteneffektiv bezeichnet werden können und in der Regel von der obligatorischen Krankenversicherung erstattet werden. Bei Werten oberhalb von CHF 100 000 pro gerettetes Lebensjahr besteht hingegen weitgehend der Konsens, dass solche Leistungen nur in ganz bestimmten Aus-

nahmefällen bezahlt werden sollen. Bei diesen Leistungen kommen regelmässig sogenannte «Limitationen» zur Anwendung, d.h. die Leistung wird auf ganz bestimmte Patientengruppen oder Teilindikationen beschränkt.

Sensitivitätsanalysen

Um die Stabilität und Robustheit der Ergebnisse (d.h. die Kosten pro gerettetes Lebensjahr) zu überprüfen, wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Hierbei wurden jeweils die Medikationskosten für Perindopril, die Behandlungskosten für die betrachteten Ereignisse sowie die approximierten Lebenserwartung variiert.

Ergebnisse

Tabelle 3 zeigt die Einzelkosten in den verschiedenen Kostengruppen, also die Tagestherapiekosten für die Dosierung, wie sie in der EUROPA-Studie verwendet wurde, und die Kosten des Myokardinfarktes sowie der Herz-

Tabelle 4

Gewonnene Lebensjahre durch die Perindopril-Therapie.

Durchschnittsalter der Patienten in der EUROPA-Studie	
Perindopril-Gruppe	60,0 Jahre
Plazebo-Gruppe	60,9 Jahre
Lebenserwartung Normalpopulation, gewichtet	
(Studienpopulation: 85,5% Männer, 14,5% Frauen)	17,1 Jahre
Gewichtete Mortalität pro Jahr	0,0585
Adjustierte Mortalität (Patienten mit KHK)	
Adjustierte Durchschnittsmortalität (DEALE)	0,0637
Rest-Lebenserwartung (DEALE)	15,70 Jahre
Tödliche Ereignisse, modelliert	
Perindopril	24,80 / 1000 Patienten
Plazebo	35,43 / 1000 Patienten
Vermiedene Fälle	10,63 / 1000 Patienten
Gerettete Lebensjahre pro 1000 Patienten	
Restlebenserwartung der Studienpopulation	$10,63 \times 15,70 =$ 166,94 Jahre
Zusätzliche Lebenserwartung durch die Perindopril-Therapie	
DEALE = declining exponential approximation of life expectancy	0,167 Jahre / Patient

Tabelle 5

Univariate Sensitivitätsanalyse.

Variable	Wert CHF	Kosten (CHF) pro gerettetes Lebensjahr
Perindopril-Tagestherapiekosten -33% ¹	0,97	5758
Kosten kardiovaskuläre Endpunkte Myokardinfarkt (Basis: CHF 36744)		
+30%	47 767	9 375
-30%	25 720	10 796
Hospitalisation Herzinsuffizienz (Basis: CHF 8800)		
+30%	6 160	10 195
-30%		
Effektivität Perindopril ² (Basis: 0,01063)		
+30%	13,82	7 758
-30%	7,44	16 809

¹ Herstellerpreis plus 40%, Tagestherapiekosten 1,65 CHF abzüglich Zuzahlung Patient (10%)

² Verhütete Todesfälle, ausgedrückt als Mortalitätsrate (hazard rate), modelliert

insuffizienz in der mit Perindopril behandelten Gruppe und der Plazebo-Gruppe. Deutlich wird, dass sich in der Perindopril-Gruppe im Vergleich zur Plazebo-Gruppe ein Mehraufwand von rund CHF 2973 pro Patient über die gesamte Behandlungsdauer aufgrund der Medikation ergibt. Dagegen zeigen sich Einsparpotentiale in der Perindopril-Gruppe in den Kostengruppen Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz. Insgesamt errechnen sich rund CHF 557 Einsparungen für einen mit Perindopril behandelten Patienten. Die zusätzlichen Gesamtkosten in der Perindopril-Gruppe belaufen sich auf CHF 2128 *nominal* und CHF 1684 *diskontiert* pro Patient.

Die Berechnung der Effektivität ergab eine zusätzliche Lebenserwartung von mehr als einem Monat (0,167 Jahre) im Perindopril-Arm im Vergleich zum Plazebo-Arm über die gesamte Studiendauer (Tab. 4).

Die Kosteneffektivität der Perindopril-Therapie (bei einer täglichen Dosierung von 8 mg) in Höhe von CHF 10 086 pro gewonnenem Lebensjahr ergibt sich (Berechnung für 1000 Patienten) durch Division der Mehrkosten für die mit Perindopril behandelten Patienten (CHF 1 683 653) durch die Anzahl gewonnener Lebensjahre (166,94).

Als Ergebnis der Sensitivitätsanalyse (Tab. 5) kann festgestellt werden, dass sich die Perindopril-Therapie mit der Tagesdosis von 8 mg weiterhin als kosteneffektiv erweist, wenn man die Minimal- und Maximalwerte (CHF 5758 und CHF 16 809) in die Rangfolge der in Tabelle 6 aufgeführten Interventionen einordnet.

Diskussion

Zusammenfassend zeigte die folgende Untersuchung, dass Perindopril das relative Risiko nicht-tödlicher Myokardinfarkte um 22% über 4,2 Jahre reduziert. Die ökonomische Bewertung des Einsatzes von ACE-Hemmern bei Risikopatienten am Beispiel von Perindopril hat ergeben, dass der Einsatz dieses Medikamentes mit CHF 10 086 pro gerettetem Lebensjahr

Tabelle 6

Kosteneffektivität ausgewählter kardiovaskulärer Interventionen 2004 bezogen auf die Schweiz (adjustiert in Schweizer Franken).

Intervention	Kosten pro gerettetes Lebensjahr (CHF)	Quelle
Bisoprolol in der Herzinsuffizienz (CIBIS-II-Studie)	<0	Szucs 2000 [31]
Lisinopril hochdosiert bei der chronischen Herzinsuffizienz (ATLAS-Studie)	<0	Ess 2002 [32]
Captopril nach Myokardinfarkt (SAVE-Studie)	1 116	Szucs 1996 [16]
Screenings auf APC-Resistenz (Mutation Leiden) bei Neuanwenderinnen von Ovulationshemmern	1 614	Szucs 1996 [33]
Ramipril bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit und hohem Risiko (HOPE-Studie)	6 005	Aurbach 2004 [17]
Perindopril bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (EUROPA-Studie)	10 086	Vorliegende Studie
Atorvastatin bei hypertensiven Patienten mit nicht-erhöhten Cholesterin-Werten und mindestens 3 kardiovaskulären Risikofaktoren (ASCOT-Studie)	20 003	Szucs 2004 [34]
Eptifibatide bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (PURSUIT-Studie)	23 708	Szucs 2003 [35]
Simvastatin in der koronaren Sekundärprävention (4S-Studie)	24 596	Szucs 1997 [36]
Clopidogrel in der koronaren Sekundärprävention (CAPRIE-Studie)	24 705	Haldemann 2001 [37]
Pravastatin-Therapie bei KHK-Patienten mit leicht erhöhten Cholesterinwerten (LIPID-Studie)	30 488	Szucs 2000 [38]
Pravastatin bei Patienten mit KHK und normalen Cholesterin-Werten (CARE-Studie)	42 756	Szucs 1998 [39]
tPA bei Myokardinfarkt (GUSTO-Studie)	57 321	Mark 1995 [40]
Ticlopidin vs. Aspirin in der Prophylaxe des Schlaganfalls	59 285	Oster 1994 [41]
Bypass-Chirurgie bei Zweifgefässerkrankung (im Vergleich zur PTCA) bei leichter Angina pectoris	199 815	Tengs 1995 [42]

(niedriger als die vorher beschriebene Grenze von CHF 50 000) kosteneffektiv ist (Tab. 6). Die univariate Sensitivitätsanalyse zeigt, dass eine Schwankung der Variablen «Kosten Myokardinfarkt» um $\pm 30\%$ eine relative, jedoch schwächere Auswirkung auf die total eingesparten Kosten und das Kosten-Nutzen-Verhältnis hat. Die Kosten pro gerettetes Lebensjahr ändern aber kaum ($\pm 7,5\%$). Die univariate Sensitivitätsanalyse zeigt auch, dass bei einer (realistischen) Reduktion der Variablen «Perindopril Tagestherapiekosten» um 33% die Kosten pro gerettetes Lebensjahr um den Faktor 1,75 gesenkt werden.

Bemerkenswert sind auch die für eine präventive Massnahme bereits sehr früh (nach 3 Jahren) zu verzeichnenden medizinischen und ökonomischen Effekte. Das heisst, dass die primärpräventive Gabe von Perindopril nicht nur unter medizinischen Gesichtspunkten, sondern auch unter ökonomischen Gesichtspunkten zu befürworten ist.

Eine erste, rohe Approximation der Wirtschaftlichkeit leitet sich auch aus den NNT (numbers needed to treat) ab. Diese beträgt 469 Patienten pro Jahr zur Verhinderung eines Todesfalls (221 für den kombinierten Endpunkt kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt oder Herzstillstand). Vergleicht

man dies mit anderen Medikamenten der Sekundärprävention, z.B. den Statinen, beobachtet man folgende NNT: 4S-Studie [27] 172; CARE-Studie [28] 449; LIPID-Studie [29] 312; WOSCOPS-Studie [30] 712.

Als Limitation der vorliegenden Analyse muss sicher gelten, dass die Ergebnisse der in verschiedenen europäischen Ländern durchgeführten EUROPA-Studie auf die Schweiz übertragen wurden und dass zur Berechnung der Kosteneffektivität die geschätzte Lebenserwartung von Patienten in der Schweiz verwendet wurde. Es bestehen Hinweise, dass der Einfluss verschiedener Risikofaktoren in der schweizerischen Bevölkerung anders ist als in der ursprünglichen Studienpopulation. Aus diesem Grunde wurde in den Sensitivitätsanalysen die geschätzte Lebenserwartung variiert. Weiterhin muss darauf hingewiesen werden, dass die Patienten der EUROPA-Studie nur begrenzt repräsentativ für das Gesamtkollektiv von Patienten in der Schweiz sind: Patienten in randomisierten klinischen Studien werden sorgfältig selektioniert, was die Komorbidität angeht. Darüber hinaus gibt es Unterschiede in der Compliance und der Betreuungsqualität. Insofern entsprechen die Ergebnisse der EUROPA-Studie dem Optimalfall.

Eine Wirtschaftlichkeitsanalyse mit einem kombinierten Endpunkt ist wegen der nicht bekannten Verteilung der einzelnen Endpunkte und der damit verbundenen Kosten problematisch. Wir wählten deshalb als Endpunkte die nicht-tödlichen Myokardinfarkte sowie die Herzinsuffizienz-bedingte Hospitalisationen.

Die vorliegende Modellrechnung für die Schweiz folgt einem konservativen Ansatz, da die Einsparpotentiale im Bereich der Vermeidung von Intensivpflege, Arbeitsausfallzeiten, Rehabilitationsmassnahmen lediglich vermutet, aber nicht quantifiziert und bewertet werden konnten. In den bislang durchgeführten klinischen Perindopril-Studien wurden bezüglich der unterschiedlichen Lebensqualität der Patienten, der Differenzen hinsichtlich notwendiger Rehabilitationsmassnahmen und der unterschiedlichen Anzahl an Frühberentungen und Arbeitsausfalltagen in der Verum- und der Placebo-Gruppe keine Angaben gemacht. Da davon ausgegangen werden kann, dass diese Kosten in ihrer Höhe nicht unbeträchtlich sind, könnten durch den Einsatz effektiver und effizienter Therapiestrategien weitere Einsparpotentiale ausgeschöpft werden. Zudem wurde die niedrigere Nebenwirkungsrate von Perindopril im Vergleich zu anderen primärpräventiv wirksamen Medikamenten nicht mit in das Kalkül aufgenommen. Zur umfassenden Abschätzung der Wirtschaftlichkeit von Therapien müssen daher möglichst alle Kostenparameter im Rahmen prospektiver Studien erfasst und monetär bewertet werden. Weiter bleibt zu berücksichtigen, dass es sich in der vorliegenden Darstellung um eine «within trial»-Analyse handelt, die auf die EUROPA-Studiendauer von 5 Jahren beschränkt ist. Folglich sind also mögliche Kosten und Nutzen, die erst nach mehr als fünf Jahren auftreten, nicht eingerechnet. Die Berechnung dieser Kosten ist zwar prinzipiell durch eine umfangreiche Modellierung möglich, doch mit einer grösseren Unsicherheit verbunden.

Aus der Übertragung der EUROPA-Daten – nämlich der Evidenz wirksamer sekundärer Prävention bei Patienten mit niedrigem globalem Risiko – lässt sich schliessen, dass der Einsatz von 8 mg Perindopril bei Patienten in der Schweiz mit entsprechendem Risiko nach den pharmako-ökonomischen Kriterien vergleichsweise kosteneffektiv ist.

Literatur

- 1 Morbiditäts- und Mortalitäts-Statistik der Schweiz 2000, Bundesamt für Statistik, Neuchâtel.
- 2 Strong JP, Malcom GT, McMahan CA, Tracy RE, Newman WP 3rd, Herderick EE, et al. Prevalence and extent of atherosclerosis in adolescents and young adults: implications for prevention from the Pathobiological Determinants of Atherosclerosis in Youth Study. *JAMA* 1999;281:727–35.
- 3 Murray CJL, et al. Regional patterns of disability-free life expectancy and disability-adjusted life expectancy: global burden of disease study. *Lancet* 1997;349:1347–52.
- 4 Meier B. Koronare Herzkrankheit. *Schweizer Apothekerzeitung* 2003;7:262–8.
- 5 Sagmeister M, Gessner U, Oggier W, Horisberger B, Gutzwiller F. An economic analysis of ischemic heart disease in Switzerland. *Eur Heart J* 1997;18:1102–9.
- 6 Ruckdäschel S, Berger K, Szucs TD. Koronare Herzkrankheit – ein sozioökonomisches Problem? *Münch med Wschr* 1996;138:404–8.
- 7 Szucs TD, Schmidlin-von Ziegler NI, Lüscher TF, Gutzwiller F. Kosten-Effektivität in der koronaren Sekundärprävention in der Schweiz auf der Grundlage der Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S-Studie). *Kardiovaskuläre Medizin* 1998;1:45–56.
- 8 The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. Effects of an angiotensin-converting enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients (the HOPE study). *N Engl J Med* 2000;342:145–53.
- 9 Oosterga M, Voors AA, Pinto YM, Buikema H, Grandjean JG, Kingma JH, et al. Effects of quinapril on clinical outcome after coronary artery bypass graft (the QUO VADIS study). *Am J Cardiol* 2001;87:542–6.
- 10 Kjoller-Hansen L, Steffensen R, Grande P. The Angiotensin Converting Enzyme Inhibition Post Revascularization Study (APRES). Effects of ramipril in patients with reduced left ventricular function. *Scand Cardiovasc J* 1998;32:225–32.
- 11 Lonn E. Antiatherosclerotic effects of ACE inhibitors: where are we now? *Am J Cardiovasc Drugs* 2001;1:315–20.
- 12 Halkin A, Keren G. Potential indications for angiotensin-converting enzyme inhibitors in atherosclerotic vascular disease. *Am J Med* 2002;112:126–34.
- 13 EUROPA investigators. Efficacy of perindopril in reduction of cardiovascular events among patients with stable coronary artery disease: randomised, double-blind, placebo-controlled, multicentre trial. *Lancet* 2003;362:782–8.
- 14 Lamy A, Yusuf S, Pogue J, Gafni A, Heart Outcomes Prevention Evaluation Investigators. Cost implications of the use of ramipril in high-risk patients based on the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study. *Circulation* 2003;25:107:960–5.
- 15 Carroll CA, Coen MM, Piepho RW. Economic impact of ramipril on hospitalization of high-risk cardiovascular patients. *Ann Pharmacother* 2003;37:327–31.
- 16 Carroll CA, Coen MM, Rymer MM. Assessment of the effect of ramipril therapy on direct health care costs for first and recurrent strokes in high-risk cardiovascular patients using data from the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study. *Clin Ther* 2003;25:1248–61.
- 17 Aurbach A, Russ W, Battagay E, Bucher HC, Brecht JG, Schädlich PK, et al. Cost-effectiveness of ramipril in patients at high risk for cardiovascular events: a Swiss perspective. *Swiss Med Wkly* 2004;134:399–405.
- 18 Szucs TD, Goedde M, Berger K, Kiowski W. Cost effectiveness of ACE inhibition in therapy of chronic heart failure in Switzerland: evaluation based on the SOLVD study. *Schweiz Med Wochenschr* 1997;127:1234–41.
- 19 Glick H, Cook J, Kinosian B, Pitt B, Bourassa MG, Pouleur H, et al. Costs and effects of enalapril therapy in patients with symptomatic heart failure: an economic analysis of the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) Treatment Trial. *J Card Fail* 1995;1:371–80.

- 20 Szucs TD, Berger K, Schulte-Hillen J, et al. Die Wirtschaftlichkeit von Captopril nach Myokardinfarkt. *Med Klinik* 1996;91:112–8.
- 21 Tsevat J, Duke D, Goldman L, Pfeffer MA, Lamas GA, Soukup JR, et al. Cost-effectiveness of captopril therapy after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:914–9.
- 22 Gomma AH, Fox KM. The EUROPA trial: design, baseline demography and status of the substudies. *Cardiovasc Drugs Ther* 2001;15:169–79.
- 23 Levy E, Gabriel S, Dinot J. The comparative medical costs of atherothrombotic disease in European countries. *Pharmacoeconomics* 2003;21:651–9.
- 24 Bundesamt für Statistik. Morbiditätsstatistik 2002; Website: www.bfs.admin.ch (zuletzt aufgerufen 4.4.04).
- 25 Beck JR, Kassirer JP, Pauker SG, et al. A convenient approximation of life expectancy – the DEALE. I. Validation of the method. *Am J Med* 1982;73:883–8.
- 26 Bundesamt für Statistik. Website: www.statistik.admin.ch (zuletzt aufgerufen 10.9.2003).
- 27 Johannesson M, Jonsson B, Kjekshus J, et al. Cost effectiveness of simvastatin treatment to lower cholesterol levels in patients with coronary heart disease. *Scandinavian Simvastatin Survival Group. N Engl J Med* 1997;336:332–6.
- 28 Sacks FM, Pfeffer MA, Moye LA, Rouleau JL, Rutherford JD, Cole TG, et al. The effect of pravastatin on coronary events after myocardial infarction in patients with average cholesterol levels. *Cholesterol and Recurrent Events Trial investigators. N Engl J Med* 1996;335:1001–9.
- 29 The Long-Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Disease (LIPID) Study Group. Prevention of cardiovascular events and death with pravastatin in patients with coronary heart disease and a broad range of initial cholesterol levels. *N Engl J Med* 1998;339:1349–57.
- 30 Shepherd J, Cobbe SM, Ford I, Isles CG, Lorimer AR, MacFarlane PW, et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. *West of Scotland Coronary Prevention Study Group. N Engl J Med* 1995;333:1301–7.
- 31 Szucs TD, Schwenkglenks M, Paschen B, Follath F. Wirtschaftlichkeit von Bisoprolol in der Behandlung der Herzinsuffizienz in Deutschland. *Med Klin* 2000;9:663–71.
- 32 Ess SM, Szucs TD. High dose lisinopril in heart failure: economic considerations. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002;16:365–71.
- 33 Szucs TD, Osterkorn D, Schramm W. Gesundheitsökonomische Evaluation des Screenings auf APC-Resistenz (Mutation Leiden) bei Neuanwenderinnen von Ovulationshemmern. [Public health economic evaluation of screening for APC resistance (Leiden mutation) in new oral contraceptive users.] *Med Klin* 1996;91:317–9.
- 34 Szucs TD, Müller D, Darioli R. Schweizer Analyse der ASCOT-Studie: Wie kosteneffektiv sind Statine in der koronaren Prävention? *Cardiovasc* 2003;5:29–32.
- 35 Szucs TD, Schwenkglenks M, Berger K, Karsch K. Kosten und Kosteneffektivität von Eptifibatid in der Behandlung des akuten Koronarsyndroms. Eine Analyse auf Basis der PURSUIT-Studie. *Z Kardiol* 2003;92:1–9.
- 36 Szucs TD, Gutzwiller F. Kosteneffektivität der Cholesterinsenkung in der koronaren Sekundärprävention in der Schweiz: eine Untersuchung auf der Grundlage der Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S-Studie). *Kardiovaskuläre Medizin* 1998;1:45–56.
- 37 Haldemann R, Lüscher TF, Szucs TD. Die Wirtschaftlichkeit von Clopidogrel in der kardiovaskulären Sekundärprävention: eine Kosten-Effektivitäts-Analyse auf der Grundlage der CAPRIE-Studie. *Praxis* 2001;90:539–45.
- 38 Szucs TD, Bertel O, Darioli R, Gutzwiller F, Mordasini R. Pharmaökonomische Bewertung von Pravastatin in der koronaren Sekundärprävention bei Patienten mit Myokardinfarkt oder instabiler Angina pectoris. [Pharmacoeconomic evaluation of pravastatin in coronary secondary prevention in patients with myocardial infarct or unstable angina pectoris. An analysis based on the LIPID Study.] *Schweiz Rundsch Med Prax* 2000;89:745–52.
- 39 Szucs TD, Guggenberger G, Berger K, März W, Schäfer JR. Pharmakoökonomische Bewertung von Pravastatin in der Sekundärprävention der koronaren Herzkrankheit bei Patienten mit durchschnittlichen Cholesterinwerten. [Pharmacoeconomic evaluation of pravastatin in the secondary prevention of coronary heart disease in patients with average cholesterol levels. An analysis for Germany based on the CARE study.] *Herz* 1998;23:319–29.
- 40 Mark DB, Hlatky MA, Califf RM, Naylor CD, Lee KL, Armstrong PW, et al. Cost-effectiveness of thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator as compared with streptokinase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;332:1418–31.
- 41 Oster G, Huse DM, Lacey MJ, Epstein AM. Cost-effectiveness of ticlopidine in preventing stroke in high risk patients. *Stroke* 1994;25:1097–8.
- 42 Tengs TO, Adams ME, Pliskin JS. Five-hundred life-saving interventions and their cost-effectiveness. *Risk Analysis* 1995;15:369–90.