

# **Kosteneffektivität des Einsatzes von Statinen in der medikamentösen Therapie der Hypercholesterinämie – ein Health Technology Assessment**

Dissertation

zur Erlangung des akademischen Grades eines  
Doktors der Wirtschaftswissenschaften  
(Dr. rer.pol.)

durch den Fachbereich Wirtschaftswissenschaften der

Universität Duisburg-Essen  
Campus Essen

vorgelegt von

Name: Dr. med. Dipl.-Kffr. Anja Neumann

Ort: Bochum

Essen: 2007

Tag der mündlichen Prüfung: 29.01.2008

Erstgutachter: Prof. Dr. Jürgen Wasem

Zweitgutachter: Prof. Dr. Stephan Zelewski

Meinem Mann Till Neumann,  
meinen Kindern  
sowie  
meinen Eltern und Großeltern

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2</b>	<b>Relevanz kardiovaskulärer Erkrankungen .....</b>	<b>3</b>
2.1	<i>Klinische Relevanz kardiovaskulärer Erkrankungen .....</i>	3
2.1.1	Atherosklerose .....	3
2.1.2	Die koronare Herzkrankheit .....	4
2.1.3	Der Schlaganfall.....	8
2.2	<i>Ökonomische Relevanz kardiovaskulärer Erkrankungen .....</i>	12
2.2.1	Entwicklung der Gesundheitsausgaben .....	12
2.2.2	Demographische Entwicklung.....	13
2.2.3	Gesundheitsausgaben für kardiovaskuläre Erkrankungen .....	15
2.2.4	Ressourcenknappheit und –allokation .....	17
<b>3</b>	<b>Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation.....</b>	<b>18</b>
3.1	<i>Studientypen.....</i>	18
3.1.1	Kosten-Kosten-Analyse .....	18
3.1.2	Krankheits-Kosten-Studie .....	18
3.1.3	Kosten-Effektivitäts-Analyse .....	19
3.1.4	Kosten-Nutzwert-Analyse .....	19
3.1.5	Kosten-Nutzen-Analyse .....	20
3.2	<i>Kostenarten .....</i>	20
3.2.1	Direkte Kosten.....	20
3.2.2	Indirekte Kosten .....	20
3.2.3	Intangible Kosten .....	21
3.3	<i>Perspektive.....</i>	21
3.4	<i>Diskontierung.....</i>	22
<b>4</b>	<b>Medizinische und gesundheitspolitische Entscheidungsprozesse</b>	<b>23</b>
4.1	<i>Evidenz-basierte Medizin (EbM) .....</i>	23
4.2	<i>Systematische Übersichtsarbeiten .....</i>	24
4.3	<i>Health Technology Assessment.....</i>	24
4.4	<i>Stellenwert gesundheitsökonomischer Evaluation, systematischer Reviews und HTAs im internationalen Kontext.....</i>	25
<b>5</b>	<b>Health Technology Assessment: Kosteneffektivität des Einsatzes von Statinen in der medikamentösen Therapie der Hypercholesterinämie .....</b>	<b>26</b>
5.1	<i>Hypercholesterinämie als kardiovaskulärer Risikofaktor.....</i>	26
5.2	<i>Forschungsfragen zur ökonomischen Effektivität und zum gesundheitsökonomischen Evaluationsrahmen.....</i>	29
5.2.1	Primär- und Sekundärprävention .....	29
5.2.2	Gesundheitsökonomischer Evaluationstyp .....	30
5.2.3	Perspektive und Zeithorizont .....	31
5.2.4	Ergebnisparameter .....	31

5.3	<i>Methodik</i> .....	32
5.3.1	Datenquellen und Recherchen .....	32
5.3.2	Ein- und Ausschlusskriterien und Informationsselektion .....	32
5.3.3	Informationsaufbereitung und –bewertung .....	33
5.3.4	Informationssynthese .....	41
5.3.5	Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitswesen .....	42
5.4	<i>Ergebnisse des Literaturreviews zur ökonomischen Evaluation</i> .....	43
5.4.1	Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche.....	43
5.4.2	Informationsaufbereitung und Bewertung der eingeschlossenen Publikationen... 46	
5.4.3	Qualitative Informationssynthese.....	75
5.4.4	Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relationen bei Studien zur Therapie der Hypercholesterinämie mit Statinen .....	97
5.5	<i>Übertragbarkeit auf den deutschen Kontext</i> .....	107
5.5.1	Kosten der Therapie mit Statinen .....	108
5.5.2	Kosten für kardiale und kardiovaskuläre Ereignisse im stationären Bereich..... 113	
5.6	<i>Zusammenfassende Beantwortung der Forschungsfragen</i> .....	114
5.6.1	Das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis des Einsatzes von Statinen in der Primärprävention.....	114
5.6.2	Das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis des Einsatzes von Statinen in der Sekundärprävention .....	114
5.6.3	Übertragbarkeit der Ergebnisse internationaler Studien auf das deutsche Gesundheitssystem .....	116
5.6.4	Zusammenfassende Aussagen zu einzelnen Statinen.....	117
5.7	<i>Diskussion</i> .....	119
5.7.1	Literaturrecherche .....	119
5.7.2	Studiendesign der eingeschlossenen Studien.....	119
5.7.3	Generalisierbarkeit der Ergebnisse aus den randomisierten Studien .....	122
5.7.4	Forschungsbedarf .....	123
<b>6</b>	<b>Vergleich der vorliegenden Arbeit mit dem DIMDI-HTA „Einsatz von Statinen in der Primärprävention“</b> .....	<b>124</b>
6.1	<i>Fragestellung</i> .....	124
6.2	<i>Methodik</i> .....	124
6.3	<i>Ergebnisse</i> .....	125
<b>7</b>	<b>Anhang</b> .....	<b>126</b>
	<i>Datenbank-Suchstrategien</i> .....	126
<b>8</b>	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	<b>132</b>
8.1	<i>Internetpublikationen</i> .....	132
8.2	<i>Zeitschriftenartikel und Bücher</i> .....	133

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Sterbefälle nach den 10 häufigsten Todesursachen insgesamt 2004 .....	5
Tabelle 2:	Statistisches Bundesamt: Todesursachen 2003 (Auszug) .....	6
Tabelle 3:	Statistisches Bundesamt: Todesursachen 2003 (Auszug) .....	9
Tabelle 4:	Bevölkerungsentwicklung in Deutschland 1991-2004 .....	14
Tabelle 5:	Krankheitskosten 2002 nach Krankheitsklassen und Alter in Euro je Einwohner.....	15
Tabelle 6:	Kostenkomponenten im Vergleich zwischen Statin-Therapie und Placebo.....	31
Tabelle 7:	Dokumentationsstruktur für die standardisierte Berichterstattung von gesundheits- ökonomischen Primärstudien und Synthesen von Primärstudien (erarbeitet von der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care).....	34
Tabelle 8:	Checkliste 3 zur methodischen Qualität gesundheitsökonomischer Studien .....	36
Tabelle 9:	Übersicht über die Selektion der Literaturstellen aus Datenbankrecherche und Handsuche .....	43
Tabelle 10:	In die Informationssynthese eingeschlossene Literaturstellen .....	44
Tabelle 11:	Aus der Informationssynthese ausgeschlossene Publikationen.....	45
Tabelle 12:	Beurteilung der eingeschlossenen und mit Qualitätskatalog bewerteten Evaluationen zum Einsatz von Statinen in der Primärprävention anhand der Qualitätskriterien.....	68
Tabelle 13:	Beurteilung der eingeschlossenen und mit Qualitätskatalog bewerteten Evaluationen zum Einsatz von Statinen in der Sekundärprävention anhand der Qualitätskriterien .....	71
Tabelle 14:	Berücksichtigte Kostenkomponenten .....	76
Tabelle 15:	Berücksichtigte direkte medizinische Kosten, Originalwährung, undiskontiert (Primärprävention) .....	80
Tabelle 16:	Berücksichtigte direkte medizinische Kosten, Originalwährung, diskontiert (Primärprävention) .....	81
Tabelle 17:	Berücksichtigte direkte medizinische Kosten in € 2004, diskontiert, währungskonvertiert und inflationsbereinigt (Primärprävention).....	82
Tabelle 18:	Berücksichtigte direkte medizinische Kosten, Originalwährung, Originalangabe (bezogen auf ein Jahr) .....	85
Tabelle 19:	Berücksichtigte direkte medizinische Kosten, Originalwährung, Originalangabe, diskontiert (bezogen auf ein Jahr).....	89
Tabelle 20:	Berücksichtigte direkte medizinische Kosten in € 2004, währungskonvertiert und inflationsbereinigt (Sekundärprävention).....	93
Tabelle 21:	Kosten, medizinischer Nutzen und inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation, Originalwährung, diskontiert bezogen auf das gewählte Basisjahr der Studie .....	99
Tabelle 22:	Kosten, medizinischer Nutzen und inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation, Preise währungskonvertiert und inflationsbereinigt .....	103
Tabelle 23:	Preise der Statine, Originalwährung.....	109
Tabelle 24:	Preise der Statine, währungskonvertiert und inflationsbereinigt.....	110
Tabelle 25:	Preise der Statine in Deutschland .....	111
Tabelle 26:	Preisvergleich Studiendaten - aktuelle Statin-Preise in Deutschland .....	112

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Entwicklung der Gesundheitsausgaben in Deutschland .....	12
Abbildung 2: Alterspyramide 2001 .....	13
Abbildung 3: Alterspyramide 2050 .....	14
Abbildung 4: Bevölkerungsentwicklung in Deutschland 1991-2004 .....	15
Abbildung 5: Korrelation zwischen LDL-Cholesterin und dem relativen Risiko für das Auftreten einer koronaren Herzerkrankung entsprechend den Angaben des Coordinating Committee des National Cholesterol Education Programs .....	27
Abbildung 6: Flussdiagramm zur Selektion der identifizierten Literaturstellen .....	43

## Abkürzungs- und Akronymverzeichnis

abzgl.	abzüglich
AFCAPS/TexCAPS	Air Force / Texan Coronary Atherosclerosis Prevention Study
AHCPR	Agency for Health Care Policy and Research
ASCOT-LLA	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial - Lipid Lowering Arm
BIP KKP	Bruttoinlandsprodukt Kaufkraftparitäten
BUPA	British United Provident Association
bzgl.	bezüglich
CABG	Coronary Artery Bypass Graft – koronare Bypass-Operation
CARE	Cholesterol and Recurrent Events Trial
CCT	Craniale Computertomographie
CHD	Coronary Heart Disease
CI	Konfidenzintervall
CoA	Coenzym A
CSE	Cholesterinsyntheseenzym
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
DEALE	Declining Exponential Approximation of Life Expectancy
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
dl	Deziliter
d. h.	das heißt
\$A	Australischer Dollar
\$	US Dollar
DRG	Diagnosis Related Groups
€	Euro



EbM	Evidence-based Medicine – Evidenz-basierte Medizin
EKG	Elektrokardiogramm
et al.	et alii (und andere [Mitarbeiter])
EU	Europäische Union
f.	folgende Seite
ff.	folgende Seiten
ggf.	gegebenenfalls
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
griech.	griechisch
HDL	High Density Lipoproteins - Lipoproteine hoher Dichte
HMG	$\beta$ -Hydroxy- $\beta$ -Methylglutaryl
HPS	MRC / BHF Heart Protection Study
HTA	Health Technology Assessment
ICD	International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems
i.d.R.	in der Regel
IKER	inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation
IL1	Interleukin 1
k. A.	keine Angabe
KEA	Kosten-Effektivitäts-Analyse
KNA	Kosten-Nutzwert-Analyse
KHK	koronare Herzkrankheit
l	Liter
LDL	Low Density Lipoproteins – Lipoproteine niedriger Dichte
LIPID	Long-term Intervention with Pravastatin in Ischemic Disease
LIPS	Lescol Intervention Prevention Study
m	männlich
MACE	Major Adverse Cardiac Events

mg	Milligramm
mg/dl	Milligramm pro Deziliter
mmol/l	Millimol pro Liter
NHS EED	National Health Service Economic Evaluation Database
NICE	National Institute for Clinical Excellence
NO	Stickstoffmonoxid
N3	Packungsgröße für Medikamente = Großpackung
£	Pfund Sterling
PRIND	Prolonged Reversible Ischemic Neurologic Deficit - prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit
PROSPER	Prospective Study of Pravastatin in the Elderly at Risk
PTCA	percutane transluminale coronare Angioplastie
rt-PA	recombinant tissue Plasminogen Activator
QALY	qualitätsadjustierte Lebensjahre
RCT	Randomized Clinical Trial
SSSS (4S)	Scandinavian Simvastatin Survival Study
Suppl.	Supplement
TNF-a	Tumornekrosefaktor-a
TIA	transitorische ischämische Attacke (Transient Ischemic Attack)
u.a.	unter anderem
vgl.	vergleiche
VLDL	Very Low Density Lipoproteins (Lipoproteine sehr niedriger Dichte)
VPI	Verbraucherpreisindex
w	weiblich
WOSCOPS	West of Scotland Coronary Prevention Study
www	World Wide Web
z	beide Geschlechter zusammen (m + w)

z. B.	zum Beispiel
z. T.	zum Teil
zzgl.	zuzüglich

## 1 Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen stellen in den westlichen Industriestaaten die häufigste Todesursache dar. Im Jahr 2003 wurde bei ca. 46 % der Todesfälle in Deutschland eine Kreislauferkrankung angegeben. Die häufigste spezifische Todesursache, die dabei dokumentiert wurde, war die ischämische Herzkrankheit mit allein 163.445 Todesfällen im Jahr 2003.

Die wesentliche präventive Möglichkeit zur Verminderung der koronaren Herzkrankheit ist die Verhinderung der Entstehung bzw. die Behandlung von Risikofaktoren, die zur Entstehung der koronaren Herzkrankheit beitragen. Hierzu zählen unbeeinflussbare Faktoren wie das Lebensalter oder Geschlecht sowie beeinflussbare Risikofaktoren wie das Rauchen, der Bluthochdruck oder eine Fettstoffwechselstörung. Die letzteren Risikofaktoren können durch eine Änderung des Lebensstils, aber auch durch medikamentöse Behandlungen beeinflusst werden.

Im Rahmen der medikamentösen Therapie spielt die Behandlung einer Fettstoffwechselstörung durch den Einsatz von Statinen eine bedeutende Rolle. Die Therapie wird dabei präventiv durchgeführt. Hierbei wird auf eine Verhinderung der Entstehung einer koronaren Herzkrankheit bzw. bei bereits bestehender koronarer Herzkrankheit auf deren Fortschreiten abgezielt, so dass mögliche Folgen der koronaren Herzkrankheit wie der Herzinfarkt, aber auch weitere vaskuläre Erkrankungen wie der Schlaganfall vermieden werden.

In Deutschland sind verschiedene Statine auf dem Arzneimittelmarkt zugelassen. Hierzu zählen Atorvastatin, Fluvastatin, Lovastatin und Pravastatin und Simvastatin. Durch die hohe Prävalenz der Fettstoffwechselstörung kommt der Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen mittels des Einsatzes von Statinen eine nicht unerhebliche sozioökonomische Bedeutung zu.

Umso wesentlicher erscheint die Betrachtung der gesundheitsökonomischen Aspekte des präventiven Einsatzes der Statine zur Verminderung kardiovaskulärer Erkrankungen. Das Ziel der vorliegenden Arbeit besteht darin, mittels einer systematischen Literaturrecherche, Datenextraktion und anschließender Datensynthese die Kosteneffektivität der Statintherapie zur Prävention kardio- und zerebrovaskulärer Erkrankungen zu ermitteln.

Hierzu soll zunächst ein Überblick über die klinische Relevanz kardio- und zerebrovaskulärer Erkrankungen, deren Ätiologie, klinische Symptomatik, Epidemiologie, Diagnostik und Therapie gegeben werden, wobei im Wesentlichen auf die koronare Herzkrankheit sowie den Schlaganfall als die häufigsten Erkrankungen in diesem Bereich eingegangen werden soll. Im Anschluss daran soll zur Darstellung der ökonomischen Relevanz kardiovaskulärer Erkrankungen kurz auf die allgemeine Entwicklung der Gesundheitsausgaben, die demographische Entwicklung sowie die Kosten kardiovaskulärer Erkrankungen in Deutschland eingegangen werden, die den derzeitigen Kostendruck im Gesundheitswesen verdeutlichen und diesbezügliche Hinweise für die zukünftigen Entwicklung geben können sowie die damit verbundene Notwendigkeit zur möglichst effizienten Ressourcenallokation im Gesundheitssystem aufzeigen. Im Weiteren wird kurz auf die Methoden der gesundheitsökonomischen

Evaluation sowie die Methodik medizinischer und gesundheitspolitischer Entscheidungsprozesse eingegangen. Im Hauptteil der Arbeit wird dann ein systematisches Review zur Kosteneffektivität des Einsatzes von Statinen in der medikamentösen Therapie der Hypercholesterinämie durchgeführt, das die Frage nach der Kosteneffektivität des präventiven Einsatzes von Statinen zur Verhinderung kardio- und zerebrovaskulärer Erkrankungen beantworten soll.

## 2 Relevanz kardiovaskulärer Erkrankungen

In diesem Kapitel soll die Relevanz kardiovaskulärer Erkrankungen zunächst aus klinischer Sicht betrachtet werden. Hierbei wird auf den Pathomechanismus eingegangen, der diesen Erkrankungen zugrunde liegt. Es werden im Folgenden zwei der wesentlichen Erkrankungen - die koronare Herzerkrankung sowie der ischämische Schlaganfall - in Bezug auf die klinische Symptomatik, die Epidemiologie, die Ätiologie sowie die Diagnostik und Therapie betrachtet. Des Weiteren soll die ökonomische Relevanz dieser Erkrankungen dargestellt werden, indem zunächst eine allgemeiner Blick auf die Gesundheitsausgaben in Deutschland gerichtet wird, die demographische Entwicklung in Deutschland dargestellt wird und die aktuellen sowie – in Hinblick auf die demographische Entwicklung – die zukünftigen spezifischen Ausgaben für kardiovaskuläre Erkrankungen beschrieben werden.

### 2.1 Klinische Relevanz kardiovaskulärer Erkrankungen

Kardiovaskuläre Erkrankungen bezeichnen Krankheitsbilder, die das Herz und die Gefäße betreffen.<sup>1</sup>

#### 2.1.1 Atherosklerose

Bei der Atherosklerose handelt es sich um eine entzündliche Erkrankung, die systemisch - das heisst den ganzen Körper betreffend - auftritt, und dabei insbesondere die großen und mittelgroßen Arterien betrifft.<sup>2</sup>

Im Verlauf der Erkrankung kommt es zur Bildung atherosklerotischer Plaques mit Behinderung des Blutstroms und Einengung des Gefäßlumens. Prozesse im Bereich der Blutgerinnung können zur Thrombosebildung an den betroffenen Stellen mit weiterer Verringerung des Lumens bis hin zum Gefäßverschluss führen.

Häufig von Atherosklerose betroffene Organe des Körpers sind das Herz mit dem Entstehen von Angina pectoris oder Herzinfarkten, das Gehirn mit resultierenden Schlaganfällen sowie die Extremitäten.<sup>3</sup>

---

<sup>1</sup> vgl. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes

<sup>2</sup> vgl. Classen, Diehl et al. 2004 S. 221

<sup>3</sup> vgl. Classen, Diehl et al. 2004 S. 221

## 2.1.2 Die koronare Herzkrankheit

Eine der wesentlichen kardiovaskulären Erkrankungen stellt die koronare Herzkrankung dar. Es handelt sich hierbei um die Manifestation der Atherosklerose an den Herzkranzgefäßen, die den Herzmuskel mit Blut versorgen.<sup>4</sup> Die Ursache der koronaren Herzkrankung ist die atherosklerotische Veränderung der Herzkranzgefäße, der so genannten Koronarien. Hierbei kommt es zu einer Ablagerung von Kalk, Lipiden (Fetten) und Bindegewebe in den versorgenden Blutgefäßen des Herzens. Diese führen zu einer Einengung der Gefäße mit Beeinträchtigung des Blutflusses, so dass eine Verminderung der Versorgung des Herzgewebes mit Sauerstoff entsteht.

Die Störung der Blutversorgung des Herzens kann sich in verschiedenen Bildern wie der chronisch stabilen Angina pectoris, der instabilen Angina pectoris, der stummen Myokardischämie, dem akuten Herzinfarkt, Herzrhythmusstörungen einschließlich dem plötzlichen Herztod sowie der Herzinsuffizienz (Herzmuskelschwäche) manifestieren.

### 2.1.2.1 Klinische Symptomatik

Im Frühstadium der Gefäßverengung gibt es häufig keine klinischen Symptome. Bei weiterem Fortschreiten der Gefäßverengung kommt es aufgrund der zunehmenden Unterversorgung des Herzmuskels zum Auftreten von Angina pectoris.<sup>5</sup> Hierbei handelt es sich um eine thorakale Missempfindung, die häufig als retrosternales (hinter dem Brustbein) Enge- und Druckgefühl oder Brennen empfunden wird.<sup>6</sup>

Krisenhafte Verengungen oder Verschlüsse der betroffenen Gefäße, häufig aufgrund von Plaquerupturen und Thrombusbildungen, mit hochgradiger Reduktion der Blutzufuhr können zu akuten Myokardinfarkten führen. Hierbei kommt es aufgrund der Mangelversorgung zu einer irreversiblen Zerstörung von Myokardgewebe.<sup>7</sup>

Infolge einer akuten Unterversorgung, aber auch bei Wiedereinsetzen der Durchblutung des Myokards oder aufgrund chronisch ischämischer Myokardunterversorgung kann es zu Herzrhythmusstörungen, einer Störung der normalen Herzschlagfolge kommen, die unter Umständen lebensbedrohlich sein kann.<sup>8</sup>

Weitere klinische Manifestationen der koronaren Herzkrankheit können die akute oder chronische Herzinsuffizienz, eine Herzmuskelschwäche mit herabgesetzter Pumpfunktion des Herzmuskels, sein.<sup>9</sup>

---

<sup>4</sup> vgl. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK); AWMF online

<sup>5</sup> vgl. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK); AWMF online

<sup>6</sup> vgl. Classen, Diehl et al. 2004 S. 231

<sup>7</sup> vgl. Classen, Diehl et al. 2004 S. 243

<sup>8</sup> vgl. Classen, Diehl et al. 2004 S. 248 und S. 250

<sup>9</sup> vgl. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK); AWMF online

### 2.1.2.2 Epidemiologie

Die koronare Herzkrankheit (KHK) zählt in den westlichen Industrieländern zu den häufigsten Todesursachen (siehe Tabelle 1).

Tabelle 1: Sterbefälle nach den 10 häufigsten Todesursachen insgesamt 2004<sup>10</sup>

ICD-10 Pos. Nr.	Todesursache	Anzahl	Anteil an insgesamt in %
I25	Chronisch ischämische Herzkrankheit	84 163	10,3
I21	Akuter Myokardinfarkt	61 736	7,5
I50	Herzinsuffizienz	48 184	5,9
C34	Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet	39 798	4,9
I64	Bösartige Neubildungen der Bronchien und der Lunge	32 241	3,9
C18	Bösartige Neubildungen des Dickdarms	19 420	2,4
J44	Sonstige chronisch obstruktive Lungenkrankheit	19 390	2,4
J18	Pneumonie, Erreger nicht näher bezeichnet	18 395	2,2
C50	Bösartige Neubildung der Brustdrüse (Mamma)	17 768	2,2
E14	Nicht näher bezeichneter Diabetes mellitus	15 952	1,9

Im Jahr 2003 verstarben nach Angaben des statistischen Bundesamtes in Deutschland insgesamt 853.946 Personen. Bei ca. 46 % wurde als Todesursache eine Kreislauferkrankung angegeben (siehe Tabelle 2). Die wichtigste spezifische Todesursache, die hierbei angegeben wurde, war mit 163.445 Fällen die ischämische (= koronare), (ICD 120-125) Herzkrankheit.<sup>11</sup>

<sup>10</sup> vgl. Statistisches Bundesamt; Sterbefälle in Deutschland 2004

<sup>11</sup> vgl. Statistisches Bundesamt; Todesursachen in Deutschland - Fachserie 12 Reihe 4 – 2003



Tabelle 2: Statistisches Bundesamt: Todesursachen 2003 (Auszug)<sup>12</sup>

ICD-10	Todesursache	Geschlecht	Gestorbene insgesamt
I00-I99	Krankheiten des Kreislaufsystems	m	162210
		w	234412
		z	396622
I10-I15	Hypertonie (Hochdruckkrankheit)	m	7551
		w	17361
		z	24912
I20-I25	Ischämische Herzkrankheiten	m	77123
		w	86322
		z	163445
I21	Akuter Myokardinfarkt	m	34679
		w	29550
		z	64229
I22	Rezidivierender Myokardinfarkt	m	3277
		w	1856
		z	5133
I30-I52	Sonstige Formen der Herzkrankheit	m	34834
		w	59674
		z	94508
I60-I69	Zerebrovaskuläre Krankheiten	m	27386
		w	47728
		z	75114
I64	Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet	m	13017
		w	24562
		z	37579

Die KHK tritt gehäuft mit einem Verhältnis von 2:1 bei Männern auf. Die Lebenszeitprävalenz der koronaren Herzkrankheit wird für Männer mit 30 % und bei Frauen mit 15 % angegeben.<sup>13</sup>

<sup>12</sup> vgl. Statistisches Bundesamt; Todesursachen in Deutschland - Fachserie 12 Reihe 4 – 2003

<sup>13</sup> vgl. Herold 2005 S. 198

### 2.1.2.3 Ätiologie

Die Entwicklung der Atherosklerose und damit auch der koronaren Herzkrankheit ist mit einer Reihe von Risikofaktoren vergesellschaftet, die die Entstehung der Erkrankung begünstigen. Hierbei kann in beeinflussbare und unbeeinflussbare Risikofaktoren unterschieden werden. Zu den unbeeinflussbaren Risikofaktoren zählt die familiäre Disposition, wobei insbesondere ein Auftreten von Atherosklerosemanifestation vor dem 55. Lebensjahr bei Männern bzw. vor dem 65. Lebensjahr bei Frauen (Verwandte 1. Grades) als relevant angesehen wird. Als weitere unbeeinflussbare Risikofaktoren werden das Lebensalter sowie das männliche Geschlecht gesehen. Beeinflussbare Risikofaktoren stellen die Fettstoffwechselstörungen, insbesondere die Erhöhung des LDL-Cholesterins sowie die Verminderung des HDL-Cholesterins, dar. Darüber hinaus zählen der arterielle Hypertonus (= Bluthochdruck), der Diabetes mellitus (= Zuckerkrankheit) sowie das Zigarettenrauchen zu den beeinflussbaren Risikofaktoren.<sup>14,15</sup>

### 2.1.2.4 Diagnostik

Zur Diagnostik der koronaren Herzkrankheit gehören eine Anamnese unter besonderer Berücksichtigung der Art der Beschwerden, des Grades der körperlichen Belastbarkeit sowie der Erfassung der relevanten Risikofaktoren und eine ausführliche körperliche Untersuchung. Darüber hinaus werden in der Regel technische Untersuchungen wie EKG und Blutdruckmessung sowie Laboruntersuchungen durchgeführt.

Eine weitergehende spezielle Diagnostik umfasst als nicht-invasives Verfahren das Belastungs-EKG sowie ggf. eine Echokardiographie oder eine Stressechokardiographie. Als invasives diagnostisches Verfahren steht die Koronarangiographie zum definitiven Nachweis und zur Lokalisation vorhandener Stenosen der Koronargefäße zur Verfügung.<sup>16,17</sup>

### 2.1.2.5 Therapie

Die Therapieziele liegen in der Verminderung der Sterblichkeit von Patienten mit koronarer Herzkrankheit. Des Weiteren soll die Morbidität der Patienten insbesondere durch eine Reduktion von auftretenden Herzinfarkten sowie die Entwicklung einer

---

<sup>14</sup> vgl. Herold 2005 S. 198

<sup>15</sup> vgl. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK); AWMF online

<sup>16</sup> vgl. Herold 2005 S. 201 ff.

<sup>17</sup> vgl. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK); AWMF online

Herzinsuffizienz bei den Patienten gesenkt werden. Ein weiteres Ziel liegt in der Erhöhung der Lebensqualität der Patienten.

Ein wesentlicher Aspekt in der Führung von Patienten mit koronarer Herzkrankheit liegt in der Prävention kardiovaskulärer Ereignisse. Von hoher Bedeutung ist hierbei die positive Beeinflussung der kardiovaskulären Risikofaktoren. Ziele sind die Einstellung des Hypertonus sowie des Diabetes mellitus, die Senkung der Blutfett-Werte sowie die Nikotinkarenz. Vornehmlich sollte dies durch eine Lebensstiländerung des Patienten erfolgen. Sollten diese Veränderung allein nicht ausreichen, ist eine entsprechende medikamentöse Therapie notwendig.

Zur Sekundär- bzw. Tertiärprophylaxe kardiovaskulärer Ereignisse wird eine Behandlung mit Thrombozytenaggregationshemmern empfohlen. Diese Substanzen tragen dazu bei, Gefäßverschlüsse zu verhindern, indem sie die Aggregation der Blutplättchen verhindern.

Im Rahmen der interventionellen Therapie wird eine Revaskularisierung, d. h. eine Wiederherstellung des Blutflusses in den minderversorgten Bereichen des Herzens durchgeführt. Dies kann zum einen mittels perkutaner Koronarangiographie durchgeführt werden. Hierzu wird über ein Gefäß ein Ballonkatheter in die verengte Koronararterie eingebracht und die Verengung durch Aufdehnung des Ballonkatheters erweitert. Ggf. kann an die verengte Stelle ein so genannter Stent, ein kleines Metallgeflecht, eingesetzt werden.<sup>18</sup> Eine weitere Möglichkeit der Therapie liegt in der arteriokoronaren Bypass-Operation. Hierbei wird in einem operativen Eingriff eine Überbrückung der verengten Stelle in der Regel mittels eines Veneninterponats vorgenommen.

### **2.1.3 Der Schlaganfall**

Eine weitere wesentliche vaskuläre Erkrankung ist der Schlaganfall in Form eines ischämischen Hirninfarktes. Hierbei kommt es aufgrund einer starken Verminderung der Durchblutung des Gehirns zu einer Minderversorgung des Gewebes mit Sauerstoff, die zum Absterben betroffener Hirnareale führt.<sup>19</sup>

#### **2.1.3.1 Klinische Symptomatik**

Für die Verschlusskrankheit der Hirngefäße werden vier Stadien beschrieben, die sich in ihrer klinischen Symptomatik unterscheiden. Im Stadium 1 liegt eine

---

<sup>18</sup> vgl. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK); AWMF online

<sup>19</sup> vgl. Classen, Diehl et al. 2004 S. 1796

asymptomatische Stenose vor. Im Stadium 2 spricht man von einer transitorischen ischämischen Attacke (= TIA). Hierbei können kurzfristige, reversible neurologische Ausfälle beobachtet werden, die sich spätestens innerhalb eines Tages zurückbilden. Stadium 3 beschreibt das prolongierte reversible neurologische Defizit (= PRIND). Von einem PRIND wird gesprochen, wenn die vollständige Rückbildung der aufgetretenen neurologischen Störungen länger als 24 Stunden dauert. Im Stadium 4 liegt ein kompletter Hirninfarkt mit lediglich partieller oder fehlender Rückbildung der neurologischen Ausfälle vor.<sup>20</sup>

Die weitere klinische Symptomatik des Schlaganfalls richtet sich nach der Lokalisation des Verschlusses und der damit ausgelösten Schädigung eines bestimmten Gehirnareals.<sup>21</sup>

### 2.1.3.2 Epidemiologie

Der Schlaganfall zählt ebenfalls zu den häufigsten Todesursachen in den westlichen Industrieländern. In der Statistik der Sterbefälle des statistischen Bundesamtes für 2004 steht der Schlaganfall an Platz 4 der häufigsten Todesursachen nach der chronisch ischämischen Herzkrankheit, dem akuten Myokardinfarkt und der Herzinsuffizienz (siehe Tabelle 1). Insgesamt sind ca. die Hälfte aller zerebrovaskulären Todesursachen im Jahr 2003 auf den Schlaganfall zurückzuführen gewesen (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Statistisches Bundesamt: Todesursachen 2003 (Auszug)<sup>22</sup>

ICD-10	Todesursache	Gestorbene insgesamt	
I60-I69	Zerebrovaskuläre Krankheiten	m	27386
		w	47728
		z	75114
I64	Schlaganfall, nicht als Blutung oder Infarkt bezeichnet	m	13017
		w	24562
		z	37579

Die Lebenszeitprävalenz für den Schlaganfall beträgt 15 %, wobei Männer häufiger betroffen sind als Frauen.

<sup>20</sup> vgl. Herold 2005 S. 686

<sup>21</sup> vgl. Herold 2005 S. 686

<sup>22</sup> vgl. Statistisches Bundesamt; Todesursachen in Deutschland - Fachserie 12 Reihe 4 – 2003

### 2.1.3.3 Ätiologie

Die Hauptursachen des ischämischen Hirninfarktes sind mit ca. 70 % der Fälle die Atherosklerose oder die arterielle Thrombose der versorgenden Gefäße des Gehirns.<sup>23</sup>

Als bedeutendster Risikofaktor für den Schlaganfall wird die arterielle Hypertonie angesehen. Darüber hinaus erhöhen auch die übrigen kardiovaskulären Risikofaktoren, die im Rahmen der koronaren Herzkrankheit beschrieben worden sind, das Risiko eines ischämischen Schlaganfalls.<sup>24</sup>

### 2.1.3.4 Diagnostik

Neben einer Anamnese und klinischen Untersuchung mit Erhebung des neurologischen Status kommt der bildgebenden Diagnostik des Schädels eine besondere Bedeutung zu. Mittels einer cranialen Computertomographie (CCT) kann ein ischämischer Schlaganfall diagnostiziert werden. Das CCT erlaubt insbesondere die Differenzierung zwischen einem ischämischen - aufgrund einer Minderdurchblutung entstandenen Schlaganfall - und einem Schlaganfall, der durch eine zerebrale Blutung entstanden ist.<sup>25</sup>

Darüber hinaus sind eine Erhebung von Routinelaborparametern sowie die Durchführung eines Elektrokardiograms (EKG), einer Pulsoxymetrie sowie eines Röntgen-Thorax erforderlich. Sonographische Untersuchungen der versorgenden Gefäße des Gehirns sowie des Herzens sind durchzuführen, um die Ursache des Schlaganfalls zu untersuchen.<sup>26</sup>

### 2.1.3.5 Therapie

Die Therapie des Schlaganfalls umfasst allgemeine Maßnahmen zur Regulierung allgemeinmedizinischer Parameter wie Blutdruck oder Körpertemperatur. Des Weiteren kann eine spezifische Therapie zur Verbesserung der Durchblutung durchgeführt werden. Darüber hinaus gehören die früh einsetzende Sekundärprophylaxe, die Vorbeugung und Behandlung von Komplikationen sowie die Rehabilitation zu den Behandlungszielen.<sup>27</sup>

---

<sup>23</sup> vgl. Herold 2005 S. 685

<sup>24</sup> vgl. Herold 2005 S. 685

<sup>25</sup> vgl. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie – Akute zerebrale Ischämie; AWMF online

<sup>26</sup> vgl. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie – Akute zerebrale Ischämie; AWMF online

<sup>27</sup> vgl. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie – Akute zerebrale Ischämie; AWMF online

Als Revaskularisierungstherapie ist eine Behandlung des Patienten mit recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) innerhalb eines kurzen Zeitfensters von 3 Stunden möglich. Die Behandlung mit rt-PA ist in Deutschland für Patienten mit ischämischem Schlaganfall innerhalb von 3 Stunden nach Einsetzen der Symptome zugelassen. Kontraindiziert ist der Einsatz von rt-PA aufgrund der Gefahr von Sekundärblutungen bei Patienten mit schweren Infarkten und ausgedehnten Frühinfarktzeichen.<sup>28</sup>

Im Rahmen der Sekundärprophylaxe wird der Einsatz von Aspirin (100-300 mg) empfohlen.<sup>29</sup>

---

<sup>28</sup> vgl. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie – Akute zerebrale Ischämie; AWMF online

<sup>29</sup> vgl. Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie – Akute zerebrale Ischämie; AWMF online

## 2.2 Ökonomische Relevanz kardiovaskulärer Erkrankungen

### 2.2.1 Entwicklung der Gesundheitsausgaben

Das deutsche Gesundheitswesen ist in den vergangenen Jahren durch eine sich ausweitende Inanspruchnahme medizinischer Leistungen geprägt. Damit einhergehend sind auch die Kosten im Gesundheitssystem gestiegen. Die nominalen Kosten der Gesundheitsausgaben sind seit 1992 von 163,1 Euro auf 239,7 Mrd. Euro im Jahr 2003 angestiegen. In Bezug auf das Bruttoinlandsprodukt fand im Zeitraum von 1970 bis 2003 eine Entwicklung von 5,9 % auf 11,3 % statt. Bei Betrachtung der Gesundheitsausgaben je Einwohner sind diese seit 1992 von 2020 Euro auf 2900 Euro im Jahr 2003 angestiegen.<sup>30</sup>

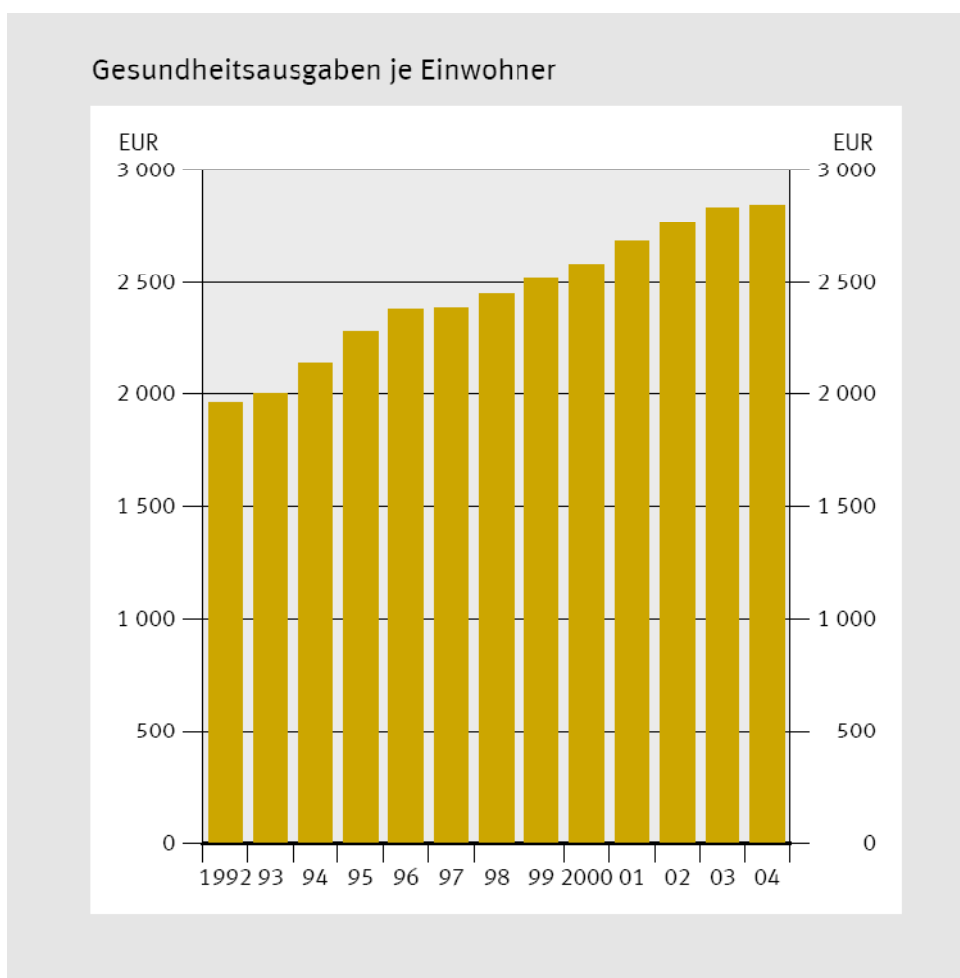


Abbildung 1: Entwicklung der Gesundheitsausgaben in Deutschland<sup>31</sup>

<sup>30</sup> vgl. Statistisches Bundesamt; Gesundheitsausgaben

<sup>31</sup> vgl. Statistisches Bundesamt; Gesundheitsausgaben

## 2.2.2 Demographische Entwicklung

Aufgrund der demographischen Entwicklung in Deutschland ist mit einer Fortsetzung der Kostenzunahme im Gesundheitssystem zu rechnen. Die Entwicklung der Bevölkerungsstruktur ist gekennzeichnet durch einen zunehmenden Anteil der älteren Bevölkerung. Gründe hierfür sind die steigende Lebenserwartung sowie eine sinkende Geburtenrate (siehe Abbildung 2).

Die Alterspyramide zeigt einen deutlichen Überhang von Männern und Frauen im mittleren und höheren Lebensalter im Vergleich zu einer relativ kleinen Basis mit jüngeren Personen.

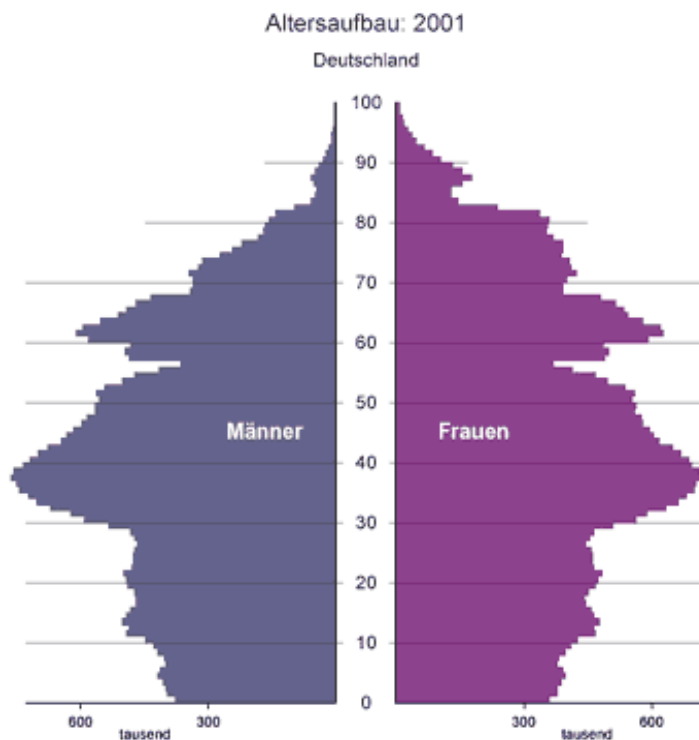


Abbildung 2: Alterspyramide 2001<sup>32</sup>

Eine Bevölkerungsvorausberechnung auf das Jahr 2050 zeigt eine weitere Verstärkung dieser Entwicklung (siehe Abbildung 3).

---

<sup>32</sup> vgl. Statistisches Bundesamt; Bevölkerung



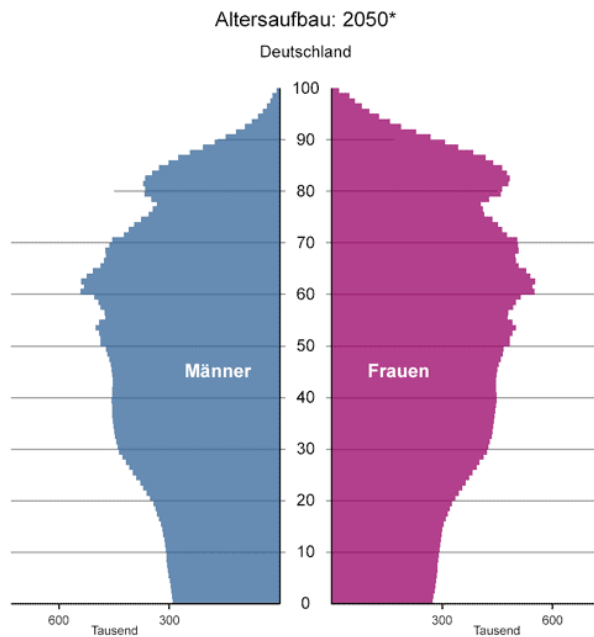


Abbildung 3: Alterspyramide 2050

Die Bevölkerungsentwicklung weist im Zeitraum von 1991 bis 2004 jeweils einen Überschuss an Sterbefällen auf. Die Zuwanderung in Deutschland zeigt ebenfalls einen Überschuss, der bislang zu einer Bevölkerungszunahme beigetragen hat. Aufgrund einer abnehmenden Zuwanderung bei gleichzeitig eher steigendem Sterbefallüberschuss in dem Zeitraum seit 1991 hat das Bevölkerungswachstum abgenommen. In den Jahren 2003 und 2004 hat dies sogar zu einer Abnahme der Bevölkerung geführt (siehe Tabelle 4 sowie Abbildung 4).

Tabelle 4: Bevölkerungsentwicklung in Deutschland 1991-2004

Zeitraum	Sterbefallüberschuß	Zuwanderungsüberschuß	Bevölkerungszunahme
1991	- 81 226	+ 602 523	+ 521 300
1992	- 76 329	+ 762 071	+ 700 100
1993	- 98 823	+ 462 096	+ 363 500
1994	- 115 058	+ 314 998	+ 200 500
1995	- 119 367	+ 397 935	+ 278 900
1996	- 86 830	+ 282 197	+ 194 700
1997	- 48 216	+ 93 664	+ 45 200
1998	- 67 348	+ 47 098	- 20 368
1999	- 75 586	+ 201 975	+ 126 464
2000	- 71 798	+ 167 120	+ 96 065
2001	- 94 066	+ 272 723	+ 180 769
2002	- 122 436	+ 219 288	+ 96 371
2003	- 147 198	+ 142 645	- 5 009
2004	- 112 632	+ 82 542	- 30 822

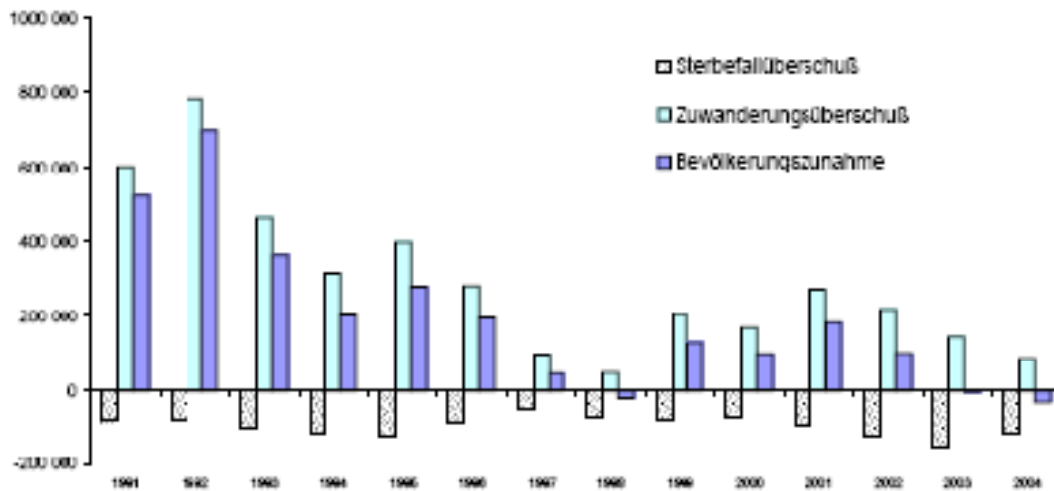


Abbildung 4: Bevölkerungsentwicklung in Deutschland 1991-2004

### 2.2.3 Gesundheitsausgaben für kardiovaskuläre Erkrankungen

Die kardiovaskulären Erkrankungen sind insbesondere bei Personen im höheren Lebensalter weit verbreitet und gehören, wie im Kapitel zur klinischen Bedeutung der kardiovaskulären Erkrankungen dargestellt wurde, zu den häufigsten Todesursachen.

Die demographische Entwicklung in Deutschland mit dem zunehmenden Anteil älterer Menschen in der Bevölkerung wird zu einer weiteren Zunahme von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen führen.

Bereits zum jetzigen Zeitpunkt weisen die Erkrankungen des Kreislaufsystems, denen die koronare Herzkrankheit sowie der Myokardinfarkt zuzurechnen sind, verglichen mit anderen Erkrankungen die höchsten Krankheitskosten pro Kopf auf (siehe Tabelle 5). Diese lagen über alle Altersgruppen hinweg im Jahr 2002 bei 430 Euro pro Kopf. In der Altersgruppe über 65 Jahre betragen die jährlichen Ausgaben pro Kopf 2002 1650 Euro.

Die Kosten von Erkrankungen des Nervensystems wurden pro Kopf im Jahr 2002 insgesamt mit 130 Euro angegeben und betragen in der Gruppe der über 65jährigen 330 Euro.

Tabelle 5: Krankheitskosten 2002 nach Krankheitsklassen und Alter in Euro je Einwohner

Gegenstand der Nachweisung	in Euro je Einwohner					
	insgesamt	insgesamt	<15	15-45	45-65	>65
I. bestimmte infektiöse u. parasitäre Krankheiten		50	70	40	40	60

II.	Neubildungen	180	20	50	250	520
III.	Krankheiten d. Blutes u. d. blutbildenden Organe	10	10	10	10	40
IV.	Endokrine, Ernährungs- u. Stoffwechselkrankheiten	160	20	50	210	440
V.	psychische und Verhaltensstörungen	270	100	190	240	670
VI.	Krankheiten d. Nervensystems	130	40	70	130	330
VII.	Krankheiten d. Auges u. d. Augenanhangsgebilde	60	30	20	50	170
VIII.	Krankheiten d. Ohres u. d. Warzenfortsatzes	30	40	20	30	60
IX.	Krankheiten d. Kreislaufsystems	430	10	60	450	1 650
X.	Krankheiten d. Atmungssystems	150	190	100	130	260
XI.	Krankheiten d. Verdauungssystems	380	60	310	540	570
XII.	Krankheiten d. Haut u. d. Unterhaut	50	40	40	50	80
XIII.	Krankheiten d. Muskel-Skelett-Systems	310	30	140	430	780
XIV.	Krankheiten d. Urogenitalsystems	110	20	80	130	210
XV.	Schwangerschaft, Geburt u. Wochenbett	50	0	110	0	0
XVI.	Zustände mit Ursprung i. d. Perinatalperiode	10	60	0	0	0
XVII.	angeborene Fehlbildungen, Deformitäten	20	50	10	10	10
XVIII.	Symptome u. klinische abnorme Befunde a.n.k.	150	80	60	100	500
XIX.	Verletzungen u. Vergiftungen	130	60	80	100	330
XX	Faktoren, d. d. Gesundheitszustand beeinflussen	60	60	70	50	80

Auf der Grundlage von Analysen, die die Entwicklung der Ausgaben sowie die demographischen Veränderungen einbeziehen, haben verschiedene Autoren Prognosen zum Ausgabenanstieg im Gesundheitswesen abgegeben. Diese liegen unter Bezugnahme auf das Jahr 2000 für den Zeitraum bis 2030 zwischen 19 % und 46 %<sup>33</sup>.

<sup>33</sup> vgl. Wasem, Hessel 2003 S. 12 ff.

## 2.2.4 Ressourcenknappheit und –allokation

Die steigende Inanspruchnahme medizinischer Leistungen im deutschen Gesundheitswesen steht einer zunehmenden Knappheit finanzieller Ressourcen gegenüber,<sup>34</sup> die durch die in den vorangegangenen Kapiteln beschriebenen Entwicklung der Altersstruktur und die Zunahme medizinischer Möglichkeiten infolge Innovationen bedingt ist.

Ein erstrebenswertes Ziel in dieser Situation besteht darin, eine effiziente Allokation der vorhandenen Ressourcen zu erreichen. Um eine effiziente Ressourcenallokation zu ermöglichen, benötigen die jeweiligen Entscheidungsträger im Gesundheitssystem Informationen über die medizinische und ökonomische Effektivität von medizinischen Maßnahmen. Den Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation, die diese Informationen generieren, kommt aus diesen Gründen eine zunehmende Bedeutung zu.

---

<sup>34</sup> vgl. Lauterbach und Schrappe 2004 S. VI

### **3 Methoden der gesundheitsökonomischen Evaluation**

Die verschiedenen ökonomischen Methoden und Studientypen sollen aufgrund ihrer zunehmenden Bedeutung zur Informationsgenerierung für Entscheidungsträger im Gesundheitssystem im Folgenden bezüglich ihres zugrunde liegenden Prinzips und ihrer Aussagekraft dargestellt werden.

Der Grundgedanke der gesundheitsökonomischen Evaluation besteht darin, den medizinischen Nutzen und die Kosten verschiedener medizinischer Maßnahmen zu erheben und zu vergleichen. Hierzu wird auf der einen Seite mittels verschiedener Methoden der Nutzen der medizinischen Maßnahme gemessen, wobei sich diese Methoden deutlich unterscheiden können. Auf der anderen Seite werden die Kosten der medizinischen Maßnahme erhoben. Die einzelnen Methoden der Kostenerhebung unterscheiden sich dabei nicht wesentlich.<sup>35</sup>

#### **3.1 Studientypen**

##### **3.1.1 Kosten-Kosten-Analyse**

Die Kosten-Kosten-Analyse auch - Kosten-Minimierungsanalyse genannt – erhebt und vergleicht die Kosten einer medizinischen Maßnahme mit einer alternativen medizinischen Maßnahme. Die Voraussetzung zur Durchführung dieser Analyse besteht darin, dass die alternativen medizinischen Maßnahmen zu einem vergleichbaren medizinischen Ergebnis führen.<sup>36</sup>

##### **3.1.2 Krankheits-Kosten-Studie**

Die Krankheits-Kosten-Studie erhebt alle mit einer Erkrankung und deren Komplikationen verbundenen Kosten wie die Kosten für die Diagnosestellung, die Therapie, die Pflege und den Produktionsausfall. Anhand dieses Studientyps lässt sich die ökonomische Belastung, die aufgrund einer bestimmten Erkrankung entsteht, darstellen.<sup>37</sup>

---

<sup>35</sup> vgl. Lauterbach und Schrappe 2004 S. 155

<sup>36</sup> vgl. Lauterbach und Schrappe 2004 S. 184

<sup>37</sup> vgl. Schöffski et al. 2002 S. 172

### 3.1.3 Kosten-Effektivitäts-Analyse

Im Rahmen der Kosten-Effektivitäts-Analyse, die auch als Kosten-Wirksamkeits-Analyse bezeichnet wird, werden medizinische Effektivitätsparameter den Kosten einer medizinischen Maßnahme gegenübergestellt. Es werden hier demnach Kosten-Effektivitäts-Relationen gebildet. Die Kosten-Effektivitäts-Relationen der verschiedenen zu evaluierenden medizinischen Maßnahmen werden vergleichend gegenübergestellt.

Als medizinische Effektivitätsparameter kommen medizinische Parameter wie die Senkung des Blutdruckes oder des Cholesterinspiegels, aber auch Kriterien wie die Anzahl erfolgreich behandelter Fälle oder die mittels der Maßnahme erlangte Anzahl gewonnener Lebensjahre in Frage.<sup>38</sup>

### 3.1.4 Kosten-Nutzwert-Analyse

Eine weitere Möglichkeit, einerseits die Kosten und andererseits Ergebnisse in die ökonomische Evaluation einzubeziehen, bietet die Kosten-Nutzwert-Analyse. Hierbei werden die subjektive Wertschätzung einer medizinischen Maßnahme oder der subjektive Gesundheitszustand in Form der Lebensqualität sowie die Lebensdauer in die Analyse einbezogen und in Relation zu den Kosten gesetzt. Somit entstehen Kosten-Nutzwert-Relationen verschiedener medizinischer Maßnahmen, die miteinander verglichen werden können.

In der Kosten-Nutzwert-Analyse erfolgt eine Normierung des Ergebnisses der medizinischen Maßnahme, so dass eine Vergleichbarkeit verschiedenster medizinischer Maßnahmen aufgrund dieses Prinzips vorgenommen werden kann.<sup>39</sup>

Ein häufig in der Kosten-Nutzwert-Analyse verwendeter Outcomeparameter sind die qualitätsadjustierten Lebensjahre, welche in der Regel durch Befragung potentiell Betroffener ermittelt werden.<sup>40</sup> Hierbei werden den gewonnenen Lebensjahren morbiditätsbezogene Relativgewichte zugeordnet. Anhand einer Skala wird die Lebensqualität ermittelt. Ein Wert von 1 entspricht dabei einem Zustand vollständiger Gesundheit, während ein Wert von 0 dem Tod zugeordnet wird. Der jeweilige zeitliche Verbleib in einem Zustand wird dann mit dem Relativgewicht multipliziert und die einzelnen Produkte werden addiert.

---

<sup>38</sup> vgl. Schöffski, Glaser et al. 2002 S. 192 ff.

<sup>39</sup> vgl. Schöffski, Glaser et al. 2002 S. 201

<sup>40</sup> vgl. Breyer et al. 2005 S. 25-6

### 3.1.5 Kosten-Nutzen-Analyse

Im Rahmen der Kosten-Nutzen-Analyse findet eine Gegenüberstellung von Relationen aus Kosten und ökonomischen Nutzen der zu vergleichenden medizinischen Maßnahmen statt. Zu diesem Zwecke wird auch der medizinische Outcome in monetären Größen dargestellt. Hierbei finden verschiedene Konzepte wie der Humankapitalansatz sowie das Konzept der Zahlungsbereitschaft Einsatz.<sup>41</sup> Im Rahmen des Humankapitalansatzes bemisst sich der monetäre Outcome einer medizinischen Maßnahme anhand der durch sie gewonnenen zukünftigen Erträge, die der Patient zum Sozialprodukt aufgrund der durchgeführten Behandlung beitragen kann.<sup>42</sup> Der Ansatz der Zahlungsbereitschaft bezieht die Zahlungsbereitschaft von Individuen für eine medizinische Maßnahme in die monetäre Bewertung der Maßnahme ein.<sup>43</sup>

Wie bei der Kosten-Nutzwert-Analyse ermöglicht auch die Kosten-Nutzen-Analyse einen indikations- und bereichsübergreifenden Vergleich medizinischer Maßnahmen.

## 3.2 Kostenarten

### 3.2.1 Direkte Kosten

Die direkten Kosten umfassen die Ressourcenverbräuche, die unmittelbar mit der Durchführung der medizinischen Maßnahme in Zusammenhang stehen.<sup>44</sup> Unterschieden werden kann hierbei in direkte medizinische Kosten und direkte nicht-medizinische Kosten. Die direkten medizinischen Kosten stehen in unmittelbarem Zusammenhang mit der medizinischen Behandlung. Hierzu zählen z. B. die Arztbesuche, die Krankenhausaufenthalte sowie die Medikamentenkosten. Bei den direkten nicht-medizinischen Kosten besteht ein mittelbarer Zusammenhang zu der medizinischen Maßnahme. Diese umfassen beispielsweise die Fahrtkosten zur Behandlung oder Kosten einer Haushaltshilfe, die aufgrund der Erkrankung oder der Durchführung einer medizinischen Maßnahme benötigt wird.

### 3.2.2 Indirekte Kosten

Die indirekten Kosten beziehen sich auf den aufgrund der Erkrankung bzw. medizinischen Maßnahme bedingten Produktionsausfall durch Arbeitsunfähigkeit, teilweise oder vollständige Erwerbsminderung sowie vorzeitigen Tod. In der Methodik

---

<sup>41</sup> vgl. Breyer, Zweifel et al. 2005 S. 38

<sup>42</sup> vgl. Breyer, Zweifel et al. 2005 S. 43

<sup>43</sup> vgl. Breyer, Zweifel et al. 2005 S. 44

<sup>44</sup> vgl. Schöffski, Glaser et al. 2002 S. 163

der Erhebung der indirekten Kosten kann man verschiedene Ansätze wie den Humankapital- und Friktionskostenansatz unterscheiden. Beim Humankapital entsprechen die indirekten Kosten dem gesamten Arbeitsausfall, der bei einem Patienten aufgrund der Erkrankung entsteht. Im Rahmen des Friktionskostenansatzes wird demgegenüber der Möglichkeit Rechnung getragen, dass ein Arbeitnehmer bei andauernder Abwesenheit von seinem Arbeitsplatz durch einen anderen Arbeitnehmer ersetzt werden kann. Aufgrund der Annahme dieses Ersatzes wird bei dem Friktionskostenansatz demnach nur der anfallende Produktivitätsverlust im Rahmen der im Arbeitsmarkt üblichen durchschnittlichen Zeit bis zur Wiederbesetzung der vakanten Arbeitsstelle Rechnung getragen.<sup>45</sup>

### 3.2.3 Intangible Kosten

Intangible Kosten bezeichnen Effekte wie Schmerz, Trauer oder eine Verminderung der Lebensqualität, die nicht in monetären Größen gemessen werden können.<sup>46</sup>

## 3.3 Perspektive

Abhängig von der gewählten Perspektive einer ökonomischen Evaluation werden unterschiedliche Ergebnisse erzielt, da bestimmte Kosten in die Analyse einbezogen werden oder nicht. Aus diesem Grunde ist es unabdingbar, die gewählte Perspektive vor Durchführung der Evaluation festzulegen und zu benennen.<sup>47</sup>

Die gesellschaftliche Perspektive ist diejenige, welche die umfassendste Darstellung der entstehenden Kosten einer medizinischen Maßnahme aufzeigt. Hierbei werden sowohl die direkten als auch die indirekten Kosten in die Analyse einbezogen.<sup>48</sup>

Im Rahmen der Kostenträgerperspektive werden lediglich die Kosten berücksichtigt, die z. B. von Seiten der Krankenkassen getragen werden müssen. Zuzahlungen, die von Patienten geleistet werden, werden bei Einnahme der Kostenträgerperspektive außer Acht gelassen. Darüber hinaus finden beispielsweise bei der Wahl der Krankenkassenperspektive Kosten, die im Rahmen einer Pflegebedürftigkeit von Patienten anfallen, keine Berücksichtigung.<sup>49</sup>

---

<sup>45</sup> vgl. Schöffski, Glaser et al. 2002 S. 165 ff.

<sup>46</sup> vgl. Schöffski, Glaser et al. 2002 S. 169

<sup>47</sup> vgl. Schöffski, Glaser et al. 2002 S. 206

<sup>48</sup> vgl. Schöffski, Glaser et al. 2002 S. 206

<sup>49</sup> vgl. Schöffski, Glaser et al. 2002 S. 206



### 3.4 Diskontierung

Die Kosten und der Nutzen, die beim Vergleich alternativer Technologien gemessen werden können, fallen häufig nicht zum gleichen Zeitpunkt an. Es besteht jedoch von Seiten des Individuums als auch der Gesellschaft keine Indifferenz bzgl. des Eintretens von Effekten sowie der Entstehung von Kosten. Vielmehr besteht eine Präferenz für ein möglichst frühes Eintreten von Effekten und einer späten Entstehung von Kosten. Mit Hilfe der Methode der Diskontierung erfolgt eine Ableitung des heutigen Wertes zukünftiger Kosten und Nutzen. Übliche Diskontraten liegen hierbei zwischen 0-10 %. In einigen Staaten gibt es für gesundheitsökonomische Analysen verbindliche staatliche Vorgaben für die Diskontrate, wie z.B. in Australien mit 5 % oder in Canada mit ebenfalls 5 %.<sup>50</sup>

---

<sup>50</sup> vgl. Greiner et al. S. 215 ff.

## 4 Medizinische und gesundheitspolitische Entscheidungsprozesse

Das Gesundheitssystem in Deutschland unterliegt, wie in den vorangegangenen Kapiteln dargestellt wurde, einer zunehmenden Ressourcenknappheit. Ein wichtiges Ziel besteht daher darin, eine möglichst effiziente Allokation der zur Verfügung stehenden Ressourcen zu erreichen. Eine Über-, Unter- oder Fehlversorgung sollte nach Möglichkeit verhindert werden. Um dieses Ziel erreichen zu können, benötigen die Entscheidungsträger im Gesundheitswesen Informationen über die medizinische Effektivität, aber auch über die Kosteneffektivität medizinischer Maßnahmen.

### 4.1 Evidenz-basierte Medizin (EbM)

Die Basis medizinischer Entscheidungsprozesse und somit auch der Erstellung von Übersichtsarbeiten und Health Technology Assessment (HTA)-Berichten als Grundlage von Entscheidungen ist die zunehmende Ausrichtung auf eine Evidenz-basierte Medizin. Diese stellt ein Konzept dar, welches sich an der Methodik der Epidemiologie orientiert und medizinische Entscheidungen und Handeln auf die Grundlage transparenter und reproduzierbarer Daten stellt.<sup>51</sup> Die Evidenz-basierte Medizin beinhaltet eine Orientierung an wissenschaftlichen Methoden, die definierte Kriterien für die Beurteilung von wissenschaftlichen Studien und deren Zusammenfassung anwendet.<sup>52</sup>

Im Rahmen der Anwendung Evidenz-basierter Medizin werden fünf Schritte durchlaufen. Zuerst geht es darum, eine beantwortbare Fragestellung zu formulieren. Im darauf folgenden Schritt wird nach der besten verfügbaren Information gesucht. Im Anschluss daran erfolgt eine kritische Bewertung der Information. Nun muss eine Prüfung der Anwendbarkeit der Information auf den Patienten und abschließend eine Evaluation des eigenen Handelns durchgeführt werden.<sup>53</sup>

---

<sup>51</sup> vgl. Antes, Bassler et al. 2003 S. 13

<sup>52</sup> vgl. Lauterbach und Schrappe 2004 S. 61

<sup>53</sup> vgl. Antes, Bassler et al. 2003 S. 18

## 4.2 Systematische Übersichtsarbeiten

Systematische Übersichtsarbeiten dienen einer Zusammenfassung insbesondere der medizinischen Ergebnisse einer Vielzahl von Einzelstudien. Damit ermöglichen sie dem klinischen Anwender, auf den sie primär ausgerichtet sind, einen schnellen Überblick über das bearbeitete Themengebiet zu erlangen.<sup>54</sup>

Grundlage der Erstellung systematischer Übersichtsarbeiten ist die zuvor beschriebene Evidenz-basierte Medizin mit ihrer Methodik und Vorgehensweise.

Die Qualität von Übersichtsarbeiten kann deutliche Unterschiede aufweisen. Voraussetzung einer qualitativ hohen systematischen Übersichtsarbeit ist die klare Formulierung einer Fragestellung, die systematische Suche nach relevanten Studien sowie deren Identifizierung, die Qualitätsbewertung der identifizierten Literatur anhand vordefinierter Bewertungskriterien, die Extraktion sowie eine anschließende Synthese der relevanten Information. All diese Vorgänge müssen dabei anhand explizit formulierter und nachvollziehbarer gemachter Kriterien erfolgen.<sup>55</sup>

## 4.3 Health Technology Assessment

Health Technology Assessment (HTA) stellt eine Alternative und Erweiterung des Konzeptes der EbM dar. Hierbei steht insbesondere die Informationsgewinnung und Informationsbereitstellung für den Entscheidungsträger im Gesundheitswesen im Vordergrund.<sup>56</sup>

Grundlegend für den HTA sind die Ausrichtung auf Entscheidungsfindung und der multidisziplinäre und umfassende Ansatz. Der HTA untersucht systematisch kurz- und langfristige Konsequenzen der Anwendung einer medizinischen Technologie.<sup>57</sup> In diesem Zusammenhang handelt es sich um einen breit gefassten Technologiebegriff, der Arzneimittel, Medizinprodukte, Prozeduren sowie Organisations- und Supportsysteme zur Erbringung medizinischer Leistungen umfasst.<sup>58</sup>

Die Adressaten des HTA sind insbesondere die gesundheitspolitischen Entscheidungsträger, aber auch Krankenversicherer, Leistungserbringer, Hersteller und Patienten sind potentielle Adressaten des HTA.

Methodisch liegt dem HTA eine systematische Aufbereitung vorhandenen Wissens auf der Basis einer präzisen Fragestellung mit vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien, einer strukturierten und dokumentierten Literatursuche und Literaturselektion, einer standardisierten Bewertung (Checklisten) und einer standardi-

---

<sup>54</sup> vgl. Lauterbach und Schrappe 2004 S. 60 ff.

<sup>55</sup> vgl. Lauterbach und Schrappe 2004 S. 89

<sup>56</sup> vgl. Lauterbach und Schrappe 2004 S. 127 ff.

<sup>57</sup> vgl. Henshall et al. 1997

<sup>58</sup> vgl. Schwartz et al. 2003 S. 745

sierten Synthese der Information zugrunde. Im Anschluss an die Erstellung des HTA erfolgen zur Qualitätssicherung in der Regel externe Reviews.<sup>59,60</sup>

#### **4.4 Stellenwert gesundheitsökonomischer Evaluation, systematischer Reviews und HTAs im internationalen Kontext**

Inhaltlich zielen systematische Übersichtsarbeiten und HTAs häufig auf Fragen der klinisch-therapeutischen Effektivität von Technologien ab und tragen auf diesem Wege zur Entscheidungsfindung von Kliniken, aber auch gesundheitspolitischen Entscheidungsträgern bei. Zunehmend findet jedoch auch die Frage der Kosten-Nutzen-Relation an Bedeutung. In einer Reihe europäischer Staaten ist die Beurteilung der Kosteneffektivität von Technologien im Vergleich zu Behandlungsalternativen ein gesetzlich verankertes, verpflichtendes Element zur Entscheidungsfindung in Hinblick auf die Kostenübernahme.<sup>61</sup>

Auch in Deutschland ist die Einbeziehung der Kosteneffektivität einer Technologie seit jüngster Zeit ein obligater Bestandteil der Evaluation, die in die Evaluation zur Entscheidungsfindung in Hinblick auf die Kostenübernahme von Seiten des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit einbezogen werden muss.<sup>62, 63</sup>

Im Rahmen der vorliegenden Dissertation soll ein HTA zur Nutzenbewertung der klinischen und insbesondere gesundheitsökonomischen Relevanz von Statinen in der medikamentösen Therapie der Hypercholesterinämie durchgeführt werden.

---

<sup>59</sup> vgl. Lauterbach und Schrappe 2004 S. 128

<sup>60</sup> vgl. Schwartz, Badura et al. 2003 S. 748

<sup>61</sup> vgl. Zentner et al. S. 62 f.

<sup>62</sup> vgl. IQWiG, Methoden, Version 2.0, S. 56, [http://www.iqwig.de/download/Methoden\\_IQWiG\\_V-2-0.pdf](http://www.iqwig.de/download/Methoden_IQWiG_V-2-0.pdf)

<sup>63</sup> vgl. SGB V § 139 a Absatz 3

## **5 Health Technology Assessment: Kosteneffektivität des Einsatzes von Statinen in der medikamentösen Therapie der Hypercholesterinämie**

Aufgrund der zuvor beschriebenen klinischen und ökonomischen Relevanz kardiovaskulärer Erkrankungen und in diesem Zusammenhang auch der medikamentösen Therapie der Hypercholesterinämie mittels des Einsatzes von Statinen soll in diesem Kapitel eine systematische Aufbereitung der Daten zur Kosteneffektivität dieses therapeutischen Verfahrens in der Primär- und Sekundärprävention kardio- und zerebrovaskulärer Erkrankungen erfolgen.

### **5.1 Hypercholesterinämie als kardiovaskulärer Risikofaktor**

Die Erkenntnis der Hypercholesterinämie als relevanter kardiovaskulärer Risikofaktor basiert - wie bereits kurz in Kapitel 2.1.2.3 beschrieben - auf einer Reihe epidemiologischer Studien.

Zu den bedeutendsten Studien, die den Einfluss der Hypercholesterinämie auf das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse untersuchten, gehört der Multiple Risk Factor Intervention Trial.<sup>64</sup> In dieser Studie wurden über 360.000 Männer eingeschlossen. Die Probanden wurden über einen Zeitraum von im Mittel 6 Jahren nachverfolgt und es wurde die Sterblichkeit an der koronaren Herzkrankheit erfasst. Der Multiple Risk Factor Intervention Trial konnte nachweisen, dass das Risiko, an einer koronaren Herzkrankheit zu sterben, mit dem Ausmaß einer Hypercholesterinämie anstieg. Die Auswertung der Daten ergab, dass bei einer Cholesterinkonzentration von 240 mg/dl (6,2 mmol/l) das Risiko, an der koronaren Herzkrankheit zu sterben, etwa doppelt so hoch war wie bei Cholesterinkonzentrationen von unter 200 mg/dl (5,2 mmol/l). Bei einer Cholesterinkonzentration von über 280 mg/dl (7,2 mmol/l) bestand ein dreifach erhöhtes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis.

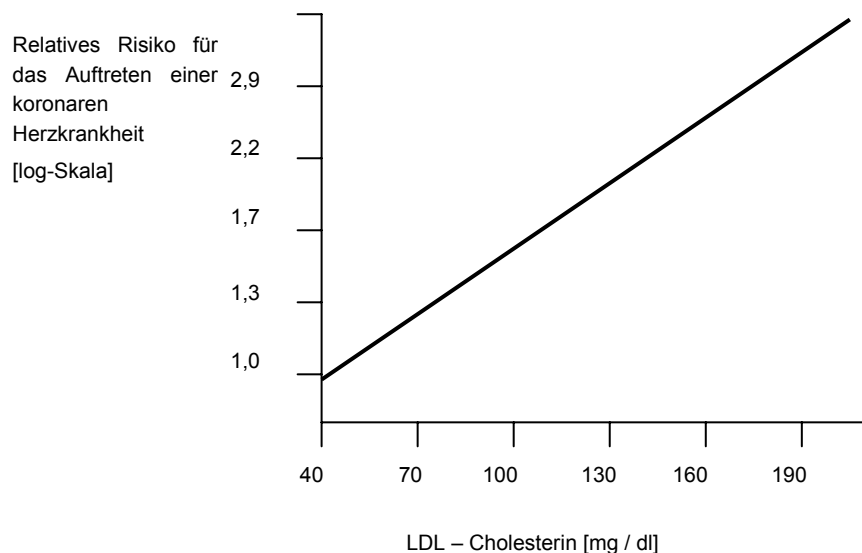
Insgesamt muss angenommen werden, dass eine Hypercholesterinämie die Artherosklerose in allen Bereichen der Arterien verstärkt. Dennoch ist der Zusammenhang zwischen der Cholesterinkonzentration im Blut und kardialen atherosklerotischen Komplikationen am ausgeprägtesten. So ereigneten sich im Rahmen des Multiple Risk Factor Intervention Trials insgesamt 124 Todesfälle pro 10.000 Probanden aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses bei einer Cholesterinkonzentration von 280 bis 299 mg/dl (7,2-7,7 mmol/l). Die Rate an Schlaganfällen war mit 8,8 pro 10.000 Probanden deutlich geringer. Bei Konzentrationen zwischen 180 und 199 mg/dl (4,65-5,15 mmol/l)

---

<sup>64</sup> vgl. Martin et al. 1986

waren es 36,7 Todesfälle aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses und 4,2 aufgrund eines Schlaganfalles pro 10.000 Probanden.

Differenziert man hinsichtlich der einzelnen Lipidkonzentrationen, so ist die Korrelation zwischen Gesamt-Cholesterin<sup>3,7</sup> und der koronaren Herzkrankheit nahezu ausschließlich auf die LDL (low density lipoproteins)-Konzentration im Plasma zurückzuführen. Die Korrelation zwischen der LDL-Konzentration und der koronaren Herzkrankheit zeigte sich in einer Studie der British United Provident Association (BUPA)-Studie.<sup>65</sup> Die Studie ist eine Beobachtungsstudie, die an 21.515 Personen im Alter von 35 bis 64 Jahren durchgeführt wurde. Eingeschlossen wurden ausschließlich Männer, die sich im Zeitraum von 1975 bis 1982 in einem medizinischen Zentrum der British United Provident Association in London vorstellten. Im Abstand von ca. 3 Jahren wurden Cholesterinkonzentrationen ermittelt. Bei einem Viertel der Studienteilnehmer (n= 5.696) wurden darüber hinaus auch Konzentrationen von LDL-Cholesterin erfasst. In einer mittleren Beobachtungszeit von 13 Jahren zeigte sich eine Korrelation zwischen der LDL-Konzentration und dem relativen Risiko für Tod durch ischämische Herzkrankheit. Die Beziehung zwischen der LDL-Konzentration und dem Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen wurde in einer Reihe retrospektiver und prospektiver Studien bestätigt.



**Abbildung 5: Korrelation zwischen LDL-Cholesterin und dem relativen Risiko für das Auftreten einer koronaren Herzkrankung entsprechend den Angaben des Coordinating Committee des National Cholesterol Education Programs<sup>66</sup>**

Aus epidemiologischen Studien zur Hypercholesterinämie sowie aus klinischen Untersuchungen zur Cholesterinsenkung lässt sich eine logarithmisch-lineare Beziehung zwischen der Konzentration von LDL-Cholesterin und dem relativen Risiko

<sup>65</sup> vgl. Law et al. 1994

<sup>66</sup> in Anlehnung an Grundy et al. 2004

für das Auftreten erster Symptome einer koronaren Herzerkrankung ableiten (s. Abbildung 5).

Demnach führt eine Senkung der Konzentration des LDL-Cholesterins um 30 mg/dl zu einer Abnahme des relativen Risikos für das Auftreten einer koronaren Herzerkrankung um ca. 30%.

Im Gegensatz zum LDL-Cholesterin besteht beim HDL-Cholesterin eine inverse Korrelation zwischen der Konzentration im Serum und dem Risiko für das Auftreten einer koronaren Herzkrankheit.<sup>67,68</sup> Es konnte sogar gezeigt werden, dass der Atherosklerose-fördernde Effekt des LDL-Cholesterins durch hohe Konzentrationen an HDL-Cholesterin abgeschwächt und gegebenenfalls sogar ausgeglichen werden kann. Der protektive Effekt von HDL-Cholesterin wurde nicht zuletzt durch eine Reihe von Interventionsstudien bestätigt. Bei diesen Interventionsstudien führte der Anstieg der Konzentration des HDL-Cholesterins zu einer Verminderung der kardiovaskulären Ereignisrate.<sup>69,70</sup>

Die Hypercholesterinämie ist in der westlichen Bevölkerung stark verbreitet. Bei Personen im Alter von mehr als 40 Jahren wird angenommen, dass mehr als die Hälfte der Personen einen Cholesterinspiegel von > 200mg/dl aufweisen.

---

<sup>67</sup> vgl. Assmann und Schulte 1992

<sup>68</sup> vgl. Wilson et al. 1987

<sup>69</sup> vgl. Pedersen et al. 1998

<sup>70</sup> vgl. Rubins et al. 1999

## **5.2 Forschungsfragen zur ökonomischen Effektivität und zum gesundheitsökonomischen Evaluationsrahmen**

Ziel der ökonomischen Evaluation ist es, die ökonomischen Konsequenzen des Einsatzes von Statinen in der Behandlung von Patienten mit Hypercholesterinämie anhand der derzeit verfügbaren Evidenz zu beurteilen.

Hierzu sollen insbesondere folgende Fragen beantwortet werden:

1. Wie ist das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis des Einsatzes von Statinen in der Primär- und Sekundärprävention im Vergleich zu Placebo?

Darüber hinaus soll eine Antwort generiert werden zu:

2. Wie ist die Übertragbarkeit der Ergebnisse internationaler Studien auf das deutsche Gesundheitssystem zu beurteilen?

### **5.2.1 Primär- und Sekundärprävention**

Ziel der systematischen Übersichtsarbeit ist es, das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis des Einsatzes von Statinen in der Primär- und Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse zu bewerten. Hierzu soll zunächst eine allgemeine Definition der Begrifflichkeiten „Primär- und Sekundärprävention“ gegeben sowie darüber hinaus das der Arbeit zugrunde liegende Verständnis von Primär- und Sekundärprävention im spezifischen Kontext der Statin-Therapie dargestellt werden.

#### **5.2.1.1 Primärprävention**

Die Primärprävention beinhaltet Maßnahmen und Therapien, die auf die Vermeidung einer Erkrankung im Vorfeld ihrer Entstehung abzielen. Im Kontext der Hypercholesterinämie und kardiovaskulären Erkrankungen bedeutet dies, dass Risikofaktoren zur Entstehung der koronaren Herzkrankheit und anderer vaskulärer Erkrankungen im Vorfeld des Entstehens behandelt werden und somit das Entstehen der kardio- und zerebrovaskulärer Erkrankungen vermieden wird. Hierzu zählen das Entstehen der koronaren Herzkrankheit und deren Folgen. Zu den Folgen der koronaren Herzkrankheit gehört das Auftreten von MACE (Major Adverse Cardiac Events) in Form von Herzinfarkten und Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit. Des Weiteren sollen ischämische Schlaganfälle vermieden werden.

#### **5.2.1.2 Sekundärprävention**

Die Sekundärprävention zielt demgegenüber auf die Vermeidung von Krankheitsfolgen bzw. das Auftreten von Folgeerscheinungen einer Krankheit ab. Dies bedeutet, dass der Einsatz von Statinen bei bestehender kardio- oder zerebrovaskulärer Erkrankung auf die Vermeidung von MACE oder Schlaganfällen abzielt. Unterschiedliche



Definitionen liegen darüber vor, ab wann vom Vorliegen einer Sekundärprävention gesprochen wird. Während das Bestehen einer kardiovaskulären Erkrankung bei anamnestisch bekanntem Herzinfarkt oder Schlaganfall unbestritten ist, kann im weiteren Sinne das Vorhandensein sogenannter KHK-Äquivalente dazu führen, die Behandlung bereits der Sekundärprävention zuzuordnen. Unter KHK-Äquivalenten kann das Vorliegen eines ausgeprägten kardiovaskulären Risikoprofils mit vorhandener peripherer arterieller Verschlusskrankheit sowie ein bestehender Diabetes mellitus verstanden werden.

Dieser weiter gefassten Definition der Sekundärprävention, die gleichzeitig zu einer Einschränkung dessen führt, was noch als Primärprävention definiert wird, folgt die vorliegende Übersichtsarbeit.

## 5.2.2 Gesundheitsökonomischer Evaluationstyp

Wie bereits in Kapitel 3.1.3 beschrieben, werden in einer Kosten-Effektivitäts-Analyse die inkrementellen Kosten (Differenz zwischen den Kosten der zu vergleichenden Technologien) der inkrementellen medizinischen Effektivität (Differenz zwischen den klinischen Effektparametern) in einer Kosten-Effektivitäts-Relation gegenübergestellt. Zur Vergleichbarkeit der Kosteneffektivität mit anderen medizinischen Interventionen, die für eine Allokation der Ressourcen im Gesundheitssystem relevant ist, ist ein allgemein vergleichbarer Effektparameter wünschenswert. Ein generell vergleichbarer Effektparameter in der Medizin ist die Mortalität. Bei der vorliegenden Fragestellung zeigten bisherige Studienergebnisse, dass die Therapie mit Statinen die kardiovaskuläre Mortalität sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention bei dem den Studien zugrunde liegenden Zeithorizont senkt. Darüber hinaus erscheint die Senkung der kardiovaskulären Morbidität und die damit verbundene Vermeidung von Kosten relevant. Als geeignetes medizinisches Effektmaß erscheinen hierbei die gewonnenen Lebensjahre, ein Parameter, der im Rahmen einer Kosten-Effektivitäts-Analyse eine Vergleichbarkeit zwischen verschiedenen Technologien ermöglicht.

Ein weiteres geeignetes Effektmaß, das Mortalitäts- und Lebensqualitätsaspekte vereint und gleichzeitig mit anderen Gesundheitsinterventionen vergleichbar ist, stellt die Verwendung von qualitätsadjustierten Lebensjahren (QALY) dar. Hierbei werden Gesundheitszustände (z. B. ein Zustand nach einem Herzinfarkt) gegenüber einem Zustand vollkommener Gesundheit auf einer Skala zwischen 0 (Tod) und 1 (vollkommene Gesundheit) mit Nutzwerten versehen (Böhmer & Kohlmann, 2000, Wasem & Siebert, 1999). So wird im folgenden hypothetischen Rechenbeispiel dem Zeitraum von drei Jahren, der im Zustand von asymptomatischer KHK verbracht wird, der Nutzwert  $0,80 \times 3$  zugeordnet. Wird des Weiteren angenommen, dass der Patient durch einen Herzinfarkt bereits nach einem Jahr verstirbt, so ergibt sich ein Nutzwertunterschied von  $0,80 \times 2$  für dieses Ereignis. Gesundheitsökonomische

Evaluationen, bei welchen den klinischen Effektmaßen Nutzwerte zugewiesen werden, werden als Kosten-Nutzwert-Analysen bezeichnet.

### 5.2.3 Perspektive und Zeithorizont

Die Evaluation wird aus gesellschaftlicher Perspektive durchgeführt, was bedeutet, dass alle Kosten und Nutzenkomponenten unabhängig davon, wer sie trägt, berücksichtigt werden.

Tabelle 6: Kostenkomponenten im Vergleich zwischen Statin-Therapie und Placebo

<b>direkte medizinische Kosten</b>
Medikamentenkosten
Therapie-Monitoring
Behandlung von Nebenwirkungen der Therapie
Kosten der Diagnostik und Therapie bei eingetretenem kardiovaskulärem Ereignis
<b>direkte nicht-medizinische Kosten</b>
Transport- oder Reisekosten (im Zusammenhang mit Ereignissen)
<b>indirekte Kosten (Einkommensverluste durch Produktionsausfall)</b>
durch Arbeitsunfähigkeitstage aufgrund eines eingetretenen kardiovaskulären Ereignisses
durch teilweise oder vollständige Erwerbsminderung aufgrund eines eingetretenen Ereignisses

Da es sich bei der KHK um eine chronische Erkrankung handelt, erscheint ein lebenslanger Zeithorizont adäquat. Da die in den Studien erhobenen Daten meist einen deutlich eingeschränkten Zeithorizont aufweisen, muss für den Review der Zeithorizont der Datenlage angepasst werden. Der darüber hinausgehende Zeitraum bleibt einer Modellierung vorbehalten. Im Kontext dieses HTA wurden Publikationen mit Modellierungen identifiziert; eine eigenständige Modellierung wurde nicht durchgeführt.

### 5.2.4 Ergebnisparameter

Als krankheitsspezifisches Effektmaß für die klinische Wirksamkeit werden für den Vergleich der Statine gegen Placebo die gewonnenen Lebensjahre verwendet. Wenn möglich sollen als Ergebnisparameter für den Vergleich QALYs verwendet werden. Falls das QALY-Konzept in den Studien keine Verwendung findet, wird ein Vergleich anhand klinischer Effektivitätsparameter angestrebt.

## **5.3 Methodik**

### **5.3.1 Datenquellen und Recherchen**

Die relevanten biomedizinischen Datenbanken (u.a. Embase, Medline, Cochrane, AHCPR, DARE, NHS EED, HTA) wurden anhand von geeigneten Suchstrategien nach potenziell relevanten Publikationen durchsucht. Die Datenbankrecherche erfolgte im Dezember 2004. Es wurde eine Freitextsuche mit Schlagwörtern und deren Verknüpfung mit AND/OR-Operatoren durchgeführt. Die Recherche wurde bei den Datenbanken Embase und Medline auf Studien ab dem 1.1.1999 beschränkt. Für den davor liegenden Zeitraum liegt ein HTA-Bericht vor, der in die Analyse eingegangen ist. Die in diesem HTA einbezogenen Studien wurden alle nochmals eigenständig analysiert.

Die Literaturverzeichnisse der relevanten Studien wurden hinsichtlich weiterer relevanter Literaturstellen gesichtet.

Zur Erfassung von HTA-Berichten und Übersichtsarbeiten wurden Publikationslisten von HTA-Organisationen genutzt.

Datenbanken aller relevanten medizinischen Fachtagungen wurden herangezogen, die überwiegend per Internet zur Verfügung stehen. Zusätzlich wurden Websites von Fachverbänden, gesundheitspolitischen Einrichtungen, wissenschaftlichen Arbeitsgruppen und Patientenorganisationen nach wesentlichen (Hintergrund-) Informationen und epidemiologischen Daten durchsucht. Zudem wurden die jüngsten Inhaltsverzeichnisse einschlägiger Zeitschriften gesichtet und Literaturdienste genutzt.

### **5.3.2 Ein- und Ausschlusskriterien und Informationsselektion**

#### **5.3.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien**

Für die Bewertung der ökonomischen Effektivität der Statine unter besonderer Berücksichtigung von Fluvastatin sollen alle Publikationen erfasst werden, die vollständige gesundheitsökonomische Evaluationen (Kosten-Effektivitäts-Analysen, Kosten-Nutzwert-Analysen, Kosten-Nutzen-Analysen) bei den genannten Technologien und Indikationsgruppen darstellen. In Hinblick auf Primärstudien wurden gesundheitsökonomische Analysen von Studien eingeschlossen, die eine randomisierte Zuordnung der eingeschlossenen Patienten zu den Studienarmen aufweisen und den Vergleich zu einer Placebo-Gruppe führen. Zwischen dem Interventionsarm und dem Placebo-Arm dürfen keine weiteren spezifischen Unterschiede in der Therapie bestehen. Die Zuordnung muss doppelt verblindet vorgenommen worden sein, um andere Einflussfaktoren weitestgehend ausschließen zu können. Um eine ausreichende Aussagefähigkeit der eingeschlossenen Studien zu gewährleisten, muss eine Nachverfolgung der Patienten über mehr als 24 Monate durchgeführt werden und es müssen über 100 dokumentierte klinische Ereignisse

enthalten sein. Als primärer oder sekundärer Endpunkt müssen ein oder mehrere kardiovaskuläre oder zerebrovaskuläre Ereignisse definiert sein. Dazu kommen ggf. vorhandene systematische Reviews und HTA-Berichte in Frage.

### **5.3.2.2 Informationsselektion**

Die definierten Ein- und Ausschlusskriterien werden benutzt, um anhand von Titel und Abstract die identifizierten Literaturstellen vorzuselektieren. In einem zweiten Schritt werden die Publikationen, deren Daten in der Informationssynthese berücksichtigt werden sollen, anhand der Volltextversionen der Artikel nach thematischen und qualitativen Merkmalen ausgewählt. Ausschlussgründe werden festgehalten. Die Selektionsschritte und die Anzahl der ein- und ausgeschlossenen Studien auf den verschiedenen Selektionsebenen werden in einem Flussdiagramm dargestellt.

### **5.3.3 Informationsaufbereitung und –bewertung**

Die in die Informationssynthese eingeschlossenen Studien werden in systematischen Kurzbeschreibungen (standardisierte Berichte) zusammengefasst, eine Bewertung der Studienqualität wird vorgenommen und die relevanten Merkmale werden extrahiert.

#### **5.3.3.1 Standardisierte Berichte**

Die Beschreibung der Ziele, des Studiendesigns und der Ergebnisse jeder gesundheitsökonomischen Studie erfolgt entsprechend der "Dokumentationsstruktur für die standardisierte Berichterstattung von gesundheitsökonomischen Primärstudien und Synthesen von Primärstudien", festgelegt von der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care<sup>71</sup>. Die standardisierten Berichte basieren auf den Informationsaufbereitungsstrukturen der Datenbanken DARE und NEED und wurden an die Themenbereiche des Kriterienkatalogs angepasst (siehe Tabelle 7).

---

<sup>71</sup> vgl. Siebert, Mühlberger et al. (1999) sowie Siebert, Behrendt et al. (1999)

**Tabelle 7: Dokumentationsstruktur für die standardisierte Berichterstattung von gesundheitsökonomischen Primärstudien und Synthesen von Primärstudien (erarbeitet von der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care)**

<p>1 Fragestellung und Evaluationsrahmen</p> <p>1.1 Technologie</p> <p>1.2 Fragestellung</p> <p>1.3 Perspektive</p> <p>1.4 Zeithorizont</p> <p>1.5 Art der ökonomischen Evaluation</p>	
<p>2 Studiendesign und Studien- bzw. Zielpopulation</p> <p>2.1 Studientyp</p> <p>2.2 Datierung der zugrunde liegenden Daten</p> <p>2.3 Studienpopulation/Zielpopulation</p> <p>2.4 Setting</p> <p>2.5 Spezifikation der Technologie</p>	
<p>3 Gesundheitseffekte</p> <p>(1) Primärstudie</p> <p>3.1 Untersuchte Zielgrößen</p> <p>3.2 Ein-/Ausschlusskriterien</p> <p>3.3 Rekrutierungsmodus</p> <p>3.4 Teilnehmerate</p> <p>3.5 Reproduzierbarkeit der Studienergebnisse</p> <p>3.6 Auswertung der Studie</p> <p>3.7 Drop-Outs</p> <p>3.8 Ergebnisse der Studie</p> <p>3.9 Effektmaße für die ökonomische Analyse</p>	<p>3 Gesundheitseffekte</p> <p>(2) Synthese von Primärstudien</p> <p>3.1 In der Synthese untersuchte klinische Parameter</p> <p>3.2 Annahmen</p> <p>3.3 Berücksichtigung von Primärstudien: Studiendesigns und Ein-/Ausschlusskriterien</p> <p>3.4 Quellen und Suchstrategie bei der Literaturrecherche</p> <p>3.5 Validitäts- bzw. Qualitätskriterien bei der Bewertung der Primärstudien</p> <p>3.6 Methoden der Bewertung von Relevanz und Validität bzw. Qualität der Primärstudien</p> <p>3.7 Methoden der Extraktion von Daten aus den Primärstudien</p> <p>3.8 Anzahl berücksichtigter Primärstudien</p>

	<p>3.9 Methode der Synthese der gesundheitsbezogenen Parameter</p> <p>3.10 Untersuchung der Heterogenität der gesundheitsbezogenen Parameter</p> <p>3.11 Ergebnisse der Synthese</p> <p>3.12 Effektmaße für die ökonomische Analyse</p>
4 Kosten	
4.1 Berücksichtigte Ressourcenveränderungen	
4.2 Beschreibung des Mengengerüsts	
4.3 Monetäre Bewertung des Mengengerüsts	
4.4 Währung	
5 Diskontierung	
6 Ergebnisse	
6.1 Ermittelte Gesundheitseffekte	
6.2 Ermittelte Kosten	
6.3 Synthese von Kosten und Effekten	
7 Behandlung von Unsicherheiten	
8. Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren	
8.1 Bemerkungen hinsichtlich Einschränkungen/Schwächen/Bias der Analyse	
8.2 Bemerkungen hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Ergebnisse (externe Validität)	
8.3 Schlussfolgerungen	
9 Kommentar	
10 Ähnliche Publikationen/Originalpublikationen/Technische Reports (wenn vorhanden)	

### 5.3.3.2 Bewertung der Studienqualität

Die in die Evaluation eingeschlossenen Studien werden anhand des 56 Punkte umfassenden Kriterienkatalogs zur methodischen Qualität gesundheitsökonomischer Studien bewertet (siehe Tabelle 8). Dieser Kriterienkatalog wurde von den gesundheitsökonomischen Projektgruppen München, Hannover und Ulm im Konsensusverfahren erstellt.<sup>72, 73</sup>

Der Kriterienkatalog umfasst Fragengruppen zur Fragestellung der Studie, zu Evaluationsrahmen, Analysemethoden und Modellierungen, Gesundheitseffekten, Kosten, Diskontierung, Ergebnispräsentation, Behandlung von Unsicherheiten, Diskussion und Schlussfolgerung. Dabei untersucht der Kriterienkatalog zur Studienqualität die Frage, ob das entsprechende Kriterium in der Primärpublikation behandelt und angegeben wurde und inwieweit das Kriterium korrekt und adäquat bearbeitet und erfüllt wurde.

Tabelle 8: Checkliste 3 zur methodischen Qualität gesundheitsökonomischer Studien

Checkliste methodischen Qualität		
Autoren, Titel und Publikationsorgan:	1 = Kriterium erfüllt ½ = Kriterium teilweise erfüllt 0 = Kriterium nicht erfüllt nr = nicht relevant	1, ½, 0, nr
<p><b>Fragestellung</b></p> <p>1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert?</p> <p>2. Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?</p>		
<p><b>Evaluationsrahmen</b></p> <p>3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben?</p> <p>4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien verglichen?</p>		

<sup>72</sup> vgl. Siebert, Behrend et al. 1999

<sup>73</sup> vgl. Siebert, Mühlberger et al. 1999

<ol style="list-style-type: none"> <li>5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet?</li> <li>6. Wurde die Zielpopulation klar beschrieben?</li> <li>7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für Kosten und Gesundheitseffekte gewählt und angegeben?</li> <li>8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt?</li> <li>9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht?</li> <li>10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?</li> </ol>	
<p style="text-align: center;"><b>Analysemethoden und Modellierung</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>11. Wurden adäquate statistische Tests/Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben?</li> <li>12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)?</li> <li>13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert?</li> <li>14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig genannt?</li> </ol>	
<p style="text-align: center;"><b>Gesundheitseffekte</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt?</li> <li>16. Wurden adäquate Quellen für die Gesundheitseffekt-daten gewählt und eindeutig genannt?</li> <li>17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend)</li> <li>18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend)</li> <li>19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Messinstrumente gewählt und angegeben?</li> </ol>	



<p>20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt?</p> <p>21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)</p>	
<p><b>Kosten</b></p> <p>22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt?</p> <p>23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt?</p> <p>24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben?</p> <p>25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt?</p> <p>26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt?</p>	
<p>27. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallskosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen?</p> <p>28. Wurde die Währung genannt?</p> <p>29. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt?</p> <p>30. Wurden Preisanpassungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?</p>	
<p><b>Diskontierung</b></p> <p>31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte <u>und</u> Kosten adäquat diskontiert?</p> <p>32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten?</p> <p>33. Wurden die Diskontraten angegeben?</p> <p>34. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?</p>	

<p><b>Ergebnispräsentation</b></p> <p>35. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben?</p> <p>36. Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?</p> <p>37. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekte und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt?</p> <p>38. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekt angegeben?</p> <p>39. Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet?</p> <p>40. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt?</p> <p>41. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?</p>	
<p><b>Behandlung von Unsicherheiten</b></p> <p>42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?</p> <p>43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt?</p> <p>44. Wurden Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt?</p> <p>45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben?</p> <p>46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert?</p> <p>47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet?</p>	
<p><b>Diskussion</b></p> <p>48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt?</p> <p>49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert?</p>	

<p>50. Wurden Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert?</p> <p>51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert?</p> <p>52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht?</p> <p>53. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert?</p> <p>54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?</p>	
<p><b>Schlussfolgerungen</b></p> <p>55. Wurden in konsistenter Weise Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten/Ergebnissen abgeleitet?</p> <p>56. Wurde eine auf Wissensstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?</p>	

### 5.3.3.3 Extraktion ökonomischer Parameter

Aus den berücksichtigten Studien werden die relevanten qualitativen Merkmale extrahiert und im Sinne einer Datenbank standardisiert wiedergegeben. Die Struktur der Datenbank entspricht dem von der German Scientific Working Group Technology for Health Care entwickelten Raster zur standardisierten Berichterstattung der wesentlichen methodischen Merkmale und Ergebnisparameter in den Einzelstudien.<sup>74</sup> Die qualitativen Merkmale umfassen die Identifikation (Autor, Jahr, Land), den Evaluationstyp und die Perspektive der gesundheitsökonomischen Evaluation, Merkmale der Zielpopulation, das Setting, die zu vergleichenden Technologien, die Wirkungsdimension bzw. den Zeithorizont, den Ursprung der klinischen Effektdaten (Originalstudie, Literaturstudie, mit bzw. ohne entscheidungsanalytische Modellierung), die Berücksichtigung von Nutzwerten (z.B. QALYs), die berücksichtigten Kostenkomponenten, Art und Erhebung des Mengengerüsts, Art und Quelle der Preise, Währung und Bezugsjahr, Diskontierungsraten, Behandlung von Unsicherheiten (Variablen der Sensitivitätsanalysen) und die Autorenschlussfolgerungen. Außerdem werden die in den Publikationen diskutierten oder im Rahmen der Bewertung der Studienqualität aufgefallenen Bias-Typen systematisch dokumentiert.

<sup>74</sup> vgl. German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care 1999

Als quantitative Ergebnisparameter werden systematisch extrahiert und berichtet: Kosten (individuell oder populationsaggregiert), Effektivität, Kosten-Effektivitäts-Relation und durchschnittliche und/oder inkrementelle Werte für jede der in den einzelnen Studien untersuchten Technologie, soweit die Parameter jeweils in den Publikationen der berücksichtigten Studien vorhanden oder berechenbar sind.

Die qualitativen Studienmerkmale und die quantitativen Ergebnisparameter werden systematisch in Tabellenform zusammengestellt.

### **5.3.4 Informationssynthese**

#### **5.3.4.1 Kostenparameter**

Im Rahmen der Darstellung der Kostenparameter werden in den Publikationen häufig die Begriffe der Brutto- und Netto-Kosten der Therapie verwendet. Die Brutto-Kosten beziehen sich auf die ermittelten Gesamtkosten, die für die Patienten der Interventions-Gruppe evaluiert wurden. In den Netto-Kosten finden die Einsparungen aufgrund vermiedener kardialer Ereignisse Berücksichtigung. Die Netto-Kosten der Therapie werden als Differenz der Gesamtkosten der Interventions-Gruppe und der Placebo-Gruppe ermittelt.

#### **5.3.4.2 Währungskonversion und Inflationsbereinigung**

Für alle zur Beantwortung der ökonomischen Forschungsfragen wesentlichen Parameter werden, sofern sie nicht in Euro angegeben sind, Währungskonversionen durchgeführt. Die Umrechnung in Euro erfolgt über Bruttoinlandsprodukt-Kaufkraftparitäten (BIP KKP) des jeweiligen Jahres.<sup>75</sup> Wenn sich die Kostenangaben der Studien auf einen Zeitraum von mehreren Jahren erstrecken, wird eine zusätzliche Inflationsbereinigung durchgeführt. Diese wird bei Studien mit einem Bezugsjahr für die Währung ab 1991 entsprechend dem Verbraucherpreisindex (VPI), der vom Statistischen Bundesamt ermittelt und veröffentlicht wird, durchgeführt.<sup>76</sup>

---

<sup>75</sup> vgl. OECD Health Data 2006, <http://www.oecd.org/dataoecd/61/56/1876133.xls>

<sup>76</sup> vgl. Statistisches Bundesamt, [http://www.destatis.de/themend/thm\\_preise.htm# Verbraucherpreise](http://www.destatis.de/themend/thm_preise.htm# Verbraucherpreise)

### 5.3.4.3 Tabellarische Zusammenfassung

Die relevanten ökonomischen Parameter der berücksichtigten Studien werden zum Vergleich systematisch zusammengefasst und tabellarisch gegenübergestellt. Neben der Angabe des zugrunde liegenden ökonomischen Studientyps sind dies die Art der eingeschlossenen Kosten und, sofern vorhanden, die inkrementellen Kosten, die inkrementelle Effektivität und die inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation.

### 5.3.5 Übertragbarkeit auf das deutsche Gesundheitswesen

Die Ergebnisse der identifizierten Studien wurden auf ihre Übertragbarkeit auf die Verhältnisse des deutschen Versorgungssystems geprüft. Die Beurteilung der Übertragbarkeit erfolgt in Anlehnung an die "Prüfliste Übertragbarkeit ausländischer Studienergebnisse auf Deutschland" von Welte und Leidl.<sup>77</sup> Diese Prüfliste enthält folgende Aspekte: die Perspektive der Studie, Präferenzen, relative und indirekte Kosten sowie die Diskontrate, Skaleneffekte und Kapazitätsausnutzung, personelle Charakteristika, Inzidenz und Prävalenz der Krankheit, Fallmischung, Lebenserwartung, Reproduktion, prä- und postinterventionelle Versorgung, die Einbindung der Technologie in das Gesundheitssystem sowie Anreizstrukturen.<sup>78</sup>

Bei der Prüfung der Übertragbarkeit werden das Setting bzw. der Kontext, in dem die Studien durchgeführt wurden, in Beziehung gesetzt zu den Gegebenheiten, wie sie für eine entsprechende Studie in Deutschland erwartet werden. Auf diese Weise sollen Studien, die auch für den deutschen Kontext aussagefähige Ergebnisse liefern (ohne in Deutschland durchgeführt worden zu sein), unterschieden werden von weniger gut auf den deutschen Kontext übertragbare Studien.

In Hinblick auf die Vergleichbarkeit der Medikamentenkosten wurden die in den Studien verwendeten Kosten für die Statin-Therapie mit den aktuellen Festpreisen in Deutschland verglichen. Diese sind abhängig von der Dosierung der Wirksubstanz sowie von der Packungsgröße. Bzgl. der Vergleichbarkeit der Packungsgröße wurden die Kostendaten der Publikationen auf N3 entsprechende Abgabeeinheiten umgerechnet und alle für Deutschland relevanten Aussagen ebenfalls für N3 Packungen getroffen. Hiermit ist ein Preisvergleich bei Studien mit gleicher Wirksubstanz und gleicher Dosierung möglich, jedoch nicht für verschiedene in den unterschiedlichen Studien verwendete Statine mit z. T. zusätzlich differierenden Dosierungen.

---

<sup>77</sup> vgl. Welte und Leidl 1999

<sup>78</sup> vgl. Welte und Leidl 1999

## 5.4 Ergebnisse des Literaturreviews zur ökonomischen Evaluation

### 5.4.1 Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche

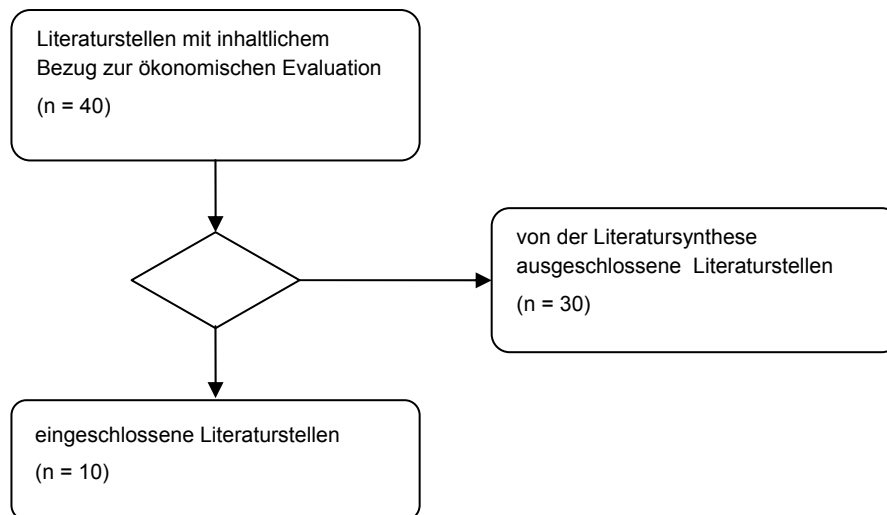


Abbildung 6: Flussdiagramm zur Selektion der identifizierten Literaturstellen

Die Suchstrategien und Anzahl der Treffer in den Datenbanken Embase und Medline sind im Anhang dokumentiert. Beim Durchsuchen der Referenzen in Reviewartikeln und eingeschlossenen Publikationen wurden weitere Literaturstellen mit ökonomischen Evaluationen zu Statinen identifiziert, so dass nach Sichtung von Titeln und Abstracts insgesamt 9 Publikationen zur weiteren Selektion und Bewertung eingeschlossen wurden.

Zusätzlich wurde als Sekundärliteratur der ökonomische Teil des HTA-Berichts von Ebrahim et al. aus dem Health Technology Assessment NHS R&D HTA Programm zur Kosten-Effektivität und Ökonomie zum Einsatz von Statinen eingeschlossen.

Tabelle 9: Übersicht über die Selektion der Literaturstellen aus Datenbankrecherche und Handsuche

zum Themenbereich passende identifizierte Literatur (inkl. Handsuche & HTA-Berichten)	40
HTA-Berichte	1
über Handsuche gefundene weitere Literatur	3
eingeschlossene Literatur	10
ausgeschlossene Literatur	30

Zum Themenbereich der ökonomischen Evaluation identifizierte Studien:

Attanasio et al. 2001; Badia et al. 1999; Chevalier et al. 2002, Caro 1997; Chung et al. 2000; Cobos et al. 1999; Ebrahim et al. 1999; Ganz et al. 2000; Glasziou et al. 2002; Gotto 2000; Hamilton et al. 1998; Hammermeister und Gethoffer 2003; Hay et al. 1999; Herman et al. 1999; Hilleman et al. 2000; Hilleman et al. 1999; Jackson 1999; Jönsson et al. 1999; Kreuzer und Kubler 2001; Maclaine und Patel 2001; McKenney 1998; McPherson et al. 2001; Niewada und Filipiak 2001; Phillips et al. 2000; Probstfield 2003; Prosser et al. 2000; Reckless 2000; Rumboldt und Rumboldt 2002; Schwartz 1999; Scuffham und Chaplin 2004; Smith et al. 1999; Smith und McBurney 2003; Szucs 2000; Szucs et al. 2004; Tarraga Lopez et al. 2001; Tsevat et al. 2001; van Hout und Simoons 2001; Wilson et al. 2003.

#### 5.4.1.1 Eingeschlossene Publikationen

In der folgenden Tabelle 10 wurde die eingeschlossene Literatur aufgeführt. Zur ökonomischen Evaluation von Statinen zur Behandlung der Hypercholesterinämie in der Primärprävention konnte eine Studie zu den Kosten in AFCAPS/TexCAPS sowie eine weitere zur Beurteilung der Kosteneffektivität von WOSCOPS eingeschlossen werden. Zu den Kosten der Statin-Therapie im Rahmen der Sekundärprävention konnten 6 Studien eingeschlossen werden. Dabei handelt es sich um Kosten-Analysen zu CARE, LIPID (2x), LIPS und 4S. Als Weiteres konnte ein auf die Erhebung der Behandlungskosten von PROSPER gerichtetes trial design gefunden werden, zu dem die Publikation der Ergebnisse jedoch noch fehlt. Darüber hinaus wurde ein Health Technology Assessment zu dieser Themenstellung identifiziert.

Tabelle 10: In die Informationssynthese eingeschlossene Literaturstellen

Thema/verglichene Technologien bzw. Publikationstyp	Publikation
AFCAPS	Gotto 2000
ASCOT	Szucs et al. 2004
CARE	Tsevat et al. 2001
LIPID	Glasziou et al. 2002 Szucs 2000
LIPS	Scuffham et al. 2004
4S	Jönsson et al. 1999
WOSCOPS	Caro 1997
HTA	Ebrahim et al. 1999
AFCAPS, WOSCOPS, CARE, LIPID, 4S	van Hout et al. 2001

### 5.4.1.2 Ausgeschlossene Publikationen

In Tabelle 11 wurden die im Rahmen der Literaturrecherche identifizierten, jedoch nicht in die Informationssynthese eingeschlossenen Publikationen mit Ausschlussgrund aufgeführt.

Tabelle 11: Aus der Informationssynthese ausgeschlossene Publikationen

Publikation	Ausschlussgrund
<b>Ökonomische Evaluationen zu Statinen</b>	
2000	nicht-systematisches Review
2002	veröffentlichter Brief
Attanasio, Russo et al. 2001	Kosten-Minimierungs-Analyse
Badia, Russo et al. 1999	keine klinischen Endpunkte
Chevalier, Giral et al. 2002	Retrospektiv; nicht randomisiertes Studiendesign
Chung, Pomerantz et al. 2000	Analyse zu Cerivastatin
Cobos, Jovell et al. 1999	keine klinischen Endpunkte
Ganz, Kuntz et al. 2000	retrospektiv; nicht randomisiertes Studiendesign
Hamilton, Perreault et al. 1998	Dosis-abhängige Kosteneffektivität von Lovastatin
Hammermeister und Gethoffer 2003	keine Analyse primärer Studiendaten, sondern Übertragung von Daten verschiedener Statin-Studien auf Patientenpopulation in der hausärztlichen Versorgung
Hay, Yu et al. 1999	nicht-systematisches Review
Herman, Alexander et al. 1999	Subgruppen-Analyse zu Diabetikern
Hilleman, Heineman et al. 2000	keine klinischen Endpunkte
Hilleman, Phillips et al. 1999	keine klinischen Endpunkte
Jackson 1999	nicht-systematisches Review
Kreuzer und Kubler 2001	nicht-systematisches Review
Maclaine und Patel 2001	keine klinischen Endpunkte
McKenney 1998	Publikation aus 1998
McPherson, Hanna et al. 2001	Kosten-Minimierungs-Analyse; keine klinischen Endpunkte



Niewada und Filipiak 2001	nicht-systematisches Review
Phillips, Smith et al. 2000	keine klinischen Endpunkte
Probstfield 2003	nicht-systematisches Review
Prosser, Stinnett et al. 2000	nicht gegen Placebo getestet
Reckless 2000	nicht-systematisches Review
Rumboldt und Rumboldt 2002	nicht-systematisches Review
Schwartz 1999	nicht-systematisches Review
Smith, Leslie et al. 1999	keine klinischen Endpunkte
Smith und McBurney 2003	keine klinischen Endpunkte
Tarraga Lopez, Celada Rodriguez et al. 2001	keine klinischen Endpunkte
Wilson, Marriott et al. 2003	keine klinischen Endpunkte

#### **5.4.2 Informationsaufbereitung und Bewertung der eingeschlossenen Publikationen**

Eine Zusammenfassung der eingeschlossenen Publikationen wird im Folgenden getrennt nach Primär- und Sekundärprävention vorgenommen.

Der Health Technology Assessment- (HTA-) Bericht als Sekundärliteratur mit inhaltlicher Berücksichtigung sowohl von Publikationen mit Einsatz der Statine in der Primär- als auch der Sekundärprävention wird in strukturierter Form separat dargestellt. Danach erfolgt eine strukturierte Beschreibung einer Arbeit, in der mehrere Statin-Studien zur Primär- und Sekundärprävention bzgl. ihrer Kosteneffektivität mittels eines Modells analysiert werden.

Im Anschluss daran erfolgt eine zusammenfassende Darstellung der Studien zunächst zur Primärprävention und im Folgenden zur Sekundärprävention. Darauf folgend werden die Studien mit Bezug zum deutschen Kontext aufgrund der Einbeziehung deutscher Kostendaten dargestellt.

Die Gliederung der zusammengefassten Primärstudien orientiert sich an der Gliederungsstruktur der standardisierten Berichte.

### 5.4.2.1 HTA-Bericht

**Ebrahim et al. What role for statins? A review and economic model. Health-Technol-Assess 3, Issue 19**

#### **Fragestellung und Evaluationsrahmen**

Ziel des ökonomischen Reviews ist es, die Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen mittels Diät, Statinen und anderen kardiovaskulären Therapeutika zu evaluieren. Im Rahmen des ökonomischen Teils des vorliegenden HTA soll die Frage beantwortet werden, ob verschiedene Therapieoptionen, darunter auch die Behandlung mit Statinen, eine Kosteneffektivität aufweisen.

#### **Methodik**

##### 1. Informationsgewinnung

Es wurde eine Datenbankrecherche der Datenbank Medline mit dokumentierter Suchstrategie von 1993 bis November 1997 durchgeführt. Zusätzlich erfolgten eine Suche im Studienregister der Cochrane und eine Durchsicht der Referenzlisten von identifizierten Studien. Als Einschlusskriterium wurde als Studientyp eine randomisierte kontrollierte Studie gefordert. Die Studien mussten über einen Zeitraum von mindestens 6 Monaten durchgeführt worden sein und klinische Ereignisse als Outcomeparameter beobachten.

##### 2. Bewertung der Information

Eine Bewertung der Studienqualität wird nicht beschrieben.

##### 3. Informationssynthese

Zur Ermittlung der Kosteneffektivität wurde eine Modellierung vorgenommen. Die Modellstruktur an sich wurde nicht detailliert beschrieben. Vielmehr wurde ein Verweis auf eine entsprechende Referenz gegeben. Es erfolgte jedoch eine detaillierte Beschreibung der dem Modell zugrunde liegenden Annahmen und Methoden in den Bereichen der Berechnung der gewonnenen Lebensjahre, der Berechnung der Behandlungskosten, der Berechnung der Brutto- und Netto-Kosteneffektivität sowie der Diskontierung. Die Durchführung von Sensitivitätsanalysen wurde nicht beschrieben. Jedoch wurden in den Ergebnistabellen zur Kosteneffektivität die Ergebnisse in Abhängigkeit zum einen von einer Variation der eingehenden Daten zur jährlichen Gesamtmortalität sowie zum anderen zur Kostenkategorie der verwendeten Statine dargestellt, was der Durchführung einer univariaten Sensitivitäts-Analyse entspricht.

## Ergebnisse

Es wurden fünf randomisierte klinische Studien identifiziert, deren klinische Ergebnisparameter in die Kosten-Effektivitäts-Analyse der Statin-Therapie einbezogen wurden. Dabei handelt es sich um AFCAPS/TexCAPS und WOSCOPS aus dem Bereich der Primärprävention sowie um 4S, CARE und LIPID zur Sekundärprävention.

Die diskontierten Brutto-Kosten pro gewonnenem Lebensjahr der Statin-Therapie werden in dem HTA in Abhängigkeit von der jährlichen Gesamtmortalitäts-Rate zwischen 13.260 £ und 4.802 £ angegeben. Bei den Netto-Kosten liegen die Ergebnisse zwischen 12.727 £ und 2.480 £. Dies entspricht währungskonvertiert und inflationsbereinigt Brutto-Kosten zwischen 23.633 € und 8.559 € und Netto-Kosten zwischen 22.683 € und 4.420 €. Die Gesamtmortalitäts-Rate innerhalb der Studien wurde mit 1,86 % angegeben. Unter Annahme dieser Gesamt-Mortalitäts-Rate würden Brutto-Kosten der Therapie von 7.515 £ und Netto-Kosten von 6.391 £ je gewonnenem Lebensjahr entstehen. Dies entspräche währungskonvertiert und inflationsbereinigt Brutto-Kosten von 13.394 € und Netto-Kosten von 11.391 € je gewonnenem Lebensjahr.

Des Weiteren wurde bei Ebrahim et al. die Kosteneffektivität der Statin-Therapie zur Primär- und Sekundärprävention kardialer und kardiovaskulärer Ereignisse in Abhängigkeit von der Höhe der Medikamentenkosten untersucht. Dabei wurde jeweils nach geringen, mittleren und hohen Medikamentenkosten unterschieden, wobei als niedrig Kosten von 246 £ für Atorvastatin 10 mg, als mittel Kosten von 500 £ für Simvastatin 27 mg und als hoch Kosten von 606 £ für Pravastatin 40 mg jeweils pro Jahr bezeichnet wurden. Im Rahmen der Primärprävention ergaben sich diskontierte Kosten pro gewonnenem Lebensjahr von 4.889 £ netto bei niedrigen Statin-Kosten und Kosten von 12.767 £ bei hohen Medikamentenkosten, was währungskonvertiert und inflationsbereinigt Kosten von 8.714 € bzw. 22.755 € entspricht.

Bei der Evaluation zur Sekundärprävention ergaben sich diskontierte Netto-Kosten von 3.785 £ bei niedrigen und 9.318 £ bei hohen Medikamentenkosten. Dies entspricht währungskonvertiert und inflationsbereinigt Kosten von 6.746 € bzw. 16.608 € je gewonnenem Lebensjahr.

## Zusammenfassung und Empfehlungen

Die Netto-Kosten pro gewonnenem Lebensjahr bei der Therapie mit Statinen betragen ungefähr 8.000 £, währungskonvertiert und inflationsbereinigt entsprechend 14.258 €, bei Patienten mit einem jährlichen Risiko eines letalen oder nicht-letalen kardiovaskulären Ereignisses von 3%. Dabei sind diese Kosten vergleichbar mit denen anderer Therapien in der Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen. Von den Autoren wird jedoch darauf verwiesen, dass die Kosten pro gewonnenem Lebensjahr deutlich ansteigen, sobald Patienten mit geringerem Risiko zur Entwicklung eines kardiovaskulären Ereignisses wie z. B. innerhalb der Primärprävention in die Behandlung einbezogen werden.

### 5.4.2.2 Studien mit Bezug zur Primär- und Sekundärprävention

#### Van Hout et al. Cost-effectiveness of HMG coenzyme reductase inhibitors

##### Evaluationsrahmen

Zielsetzung der Publikation ist es, in Zusammenhang mit der Leitlinienentwicklung in den Niederlanden eine Analyse der Kosteneffektivität der Behandlung mit Statinen durchzuführen.

##### Technologie

In den Studien zur Primärprävention (WOSCOPS und AFCAPS) und der Sekundärprävention (4S, CARE, LIPID) wurde der Einsatz von Simvastatin, Pravastatin und Lovastatin gegen Placebo getestet.

##### Fragestellung

Die Publikation von van Hout et al. beschäftigt sich mit der Fragestellung der Kosteneffektivität der Statin-Therapie im niederländischen Kontext in Abhängigkeit vom ursprünglichen Risiko des Patienten für kardiovaskuläre Ereignisse.

##### Perspektive

Die Perspektive der Untersuchung wird im Rahmen der Publikation nicht genannt. Die beschriebene Zielsetzung wie die Wahl der betrachteten Kosten lässt jedoch auf eine gesellschaftliche Perspektive bzw. eine Perspektive aus der Sicht des Gesundheitssystems schließen.

##### Zeithorizont

Im Rahmen der Modellierung wählten van Hout et al. drei verschiedene Zeithorizonte von 5 Jahren, 10 Jahren und lebenslang (25 Jahre).

##### Art der ökonomischen Evaluation

Van Hout et al. führen mittels einer Modellierung eine Kosten-Effektivitäts-Analyse durch.

##### Studiendesign und Studien- bzw. Zielpopulation

Bei den Studien, aus denen die klinischen Daten entnommen wurden, handelt es sich um doppelblinde randomisierte Placebo-kontrollierte Studien. In WOSCOPS wurden Männer im Alter von 45-64 Jahren mit Hypercholesterinämie eingeschlossen. Bei der Studienpopulation von AFCAPS/TexCAPS handelt es sich um Männer im Alter von 45-73 Jahren sowie um postmenopausale Frauen zwischen 55 und 73 Jahren mit Hypercholesterinämie. In beiden Studien durften bei den eingeschlossenen Personen keine bekannten kardiovaskulären Ereignisse in der Anamnese vorliegen.

In LIPID wurden Männer und Frauen im Alter von 31-75 Jahren mit bekannter koronarer Herzkrankheit oder nach abgelaufenem Myokardinfarkt in die Studie eingeschlossen.

Bei 4S handelte es sich um Männer und Frauen im Alter von 35-69 Jahren ebenfalls mit bekannter koronarer Herzkrankheit oder bereits abgelaufenem Myokardinfarkt und erhöhten Serum-Cholesterin-Werten. Im Rahmen von CARE wurden Männer und postmenopausale Frauen im Alter von 21-75 Jahren mit abgelaufenem akutem Myokardinfarkt eingeschlossen.

### **Gesundheitseffekte**

In die Modellierung von van Hout et al. wurden die in den klinischen Studien dokumentierten klinischen Effekte in Form von Tod, tödlichem Schlaganfall, nicht-tödlichem Schlaganfall, tödlichem Myokardinfarkt, nicht-tödlichem Myokardinfarkt, PTCA und CABG eingeschlossen. Einzeldaten, die in einigen Studien nicht einzeln oder gar nicht beschrieben wurden, wurden in ähnlicher Verteilung wie in vergleichbaren Studien angenommen. Dies wurde für die nicht dokumentierten Daten zu tödlichen und nicht-tödlichen Schlaganfällen für WOSCOPS und CARE mittels der Daten von 4S vorgenommen. Fehlende Daten zu AFCAPS wurden in Anlehnung an WOSCOPS aufgefüllt.

Die mittels Statin-Therapie gewonnenen Lebensjahre bzw. die Ereignis-freien Überlebensjahre wurden zuerst für jede der zugrunde gelegten Studien einzeln mittels Tabellenkalkulationsprogrammen anhand von Überlebenstabellen und den Wahrscheinlichkeiten für die Ereignisse aus den Studien ermittelt. Schließlich wurde ein vereinfachtes Metamodell gebildet.

### **Kosten**

Bei van Hout et al. wurden direkte Kosten in Form von Medikamentenkosten für die Statin-Therapie sowie die Kosten für aufgetretene kardiovaskuläre Ereignisse in die Analyse einbezogen. Die Kosten für die Ereignisse wurden in Einheitskosten pro jeweiliges Ereignis berücksichtigt. Hierbei wurden wiederum nur direkte medizinische Kosten einbezogen. Die Bestimmung der Kosten pro Einheit wurde anhand verschiedener in den Niederlanden durchgeführter Studien vorgenommen. Die Kosten für den nicht-tödlichen und tödlichen Myokardinfarkt wurden mit einigen Anpassungen der Studie von Jönsson et al. zu 4S entnommen

Indirekte Kosten wurden nicht berücksichtigt. Die Kosten wurden in niederländischen Gulden sowie in Euro angegeben.

### **Diskontierung**

Eine Diskontierung der Kostenparameter sowie der Gesundheitseffekte erfolgte mit 5 %. Ein Bezugsjahr für die Ermittlung der Kosten wurde nicht angegeben.

## Ergebnisse

### Ermittelte Gesundheitseffekte

Als relevante Gesundheitseffekte wurden von van Hout et al. die mittels der Statin-Therapie gewonnenen Lebensjahre ermittelt sowie die Ereignis-freien Lebensjahre. Die Überlebenszeit unterschied sich bei einem 5-Jahres-Horizont in der Statin-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe um 0,01 Jahre bei CARE bis zu 0,05 Jahren bei 4S, während bei AFCAPS kein signifikanter Unterschied im Überleben gefunden wurde.

### Ermittelte Kosten

Die ermittelten Kosten wurden bei van Hout et al. in Abhängigkeit vom betrachteten Zeithorizont sowie der zugrunde liegenden Studie pro Patient dargestellt. Bei Betrachtung des 5-Jahres-Horizontes beliefen sich die Brutto-Kosten bei 4S auf 5.977 € in der Interventions- und 3.685 € in der Placebo-Gruppe. Bei CARE wurden in der Pravastatin-Gruppe Brutto-Kosten von 5.337 € und 3.442 € in der Placebo-Gruppe ermittelt. Im Rahmen des Modells ergaben sich für LIPID Brutto-Kosten von 4.893 € in der Interventions- und 2.978 € in der Placebo-Gruppe. Bei WOSCOPS lagen die Brutto-Kosten in der Interventions-Gruppe bei 3.095 € und in der Placebo-Gruppe bei 852 €, während sie für AFCAPS 3.281 € in der Interventions- und 792 € in der Placebo-Gruppe betragen. Bei betrachtetem 25-Jahres-Horizont beliefen sich die Brutto-Kosten bei 4S auf 27.247 € in der Simvastatin- und 18.397 € in der Placebo-Gruppe. Im Rahmen von CARE wurden Brutto-Kosten von 20.053 € in der Pravastatin- und 14.839 € in der Kontroll-Gruppe ermittelt. Bei LIPID ergaben sich Brutto-Kosten von 17.066 € in der Pravastatin- und 11.576 € in der Placebo-Gruppe. Bei WOSCOPS lagen die Brutto-Kosten bei 15.639 € in der Pravastatin- und 6.929 € in der Placebogruppe, während sie bei AFCAPS 13.958 € in der Lovastatin- und 6.384 € in der Placebo-Gruppe betragen.

### Synthese von Kosten und Effekten

Van Hout et al. berechnen eine Kosten-Effektivitäts-Relation von 6.695 € pro gewonnenem Lebensjahr bei 4S, 9.970 € pro gewonnenem Lebensjahr bei CARE, 8.028 € pro gewonnenem Lebensjahr bei LIPID, 26.013 € pro gewonnenem Lebensjahr bei WOSCOPS und 51.400 € pro gewonnenem Lebensjahr bei AFCAPS. Der Publikation ist nicht zu entnehmen, ob diese Angaben bereits diskontiert wurden. Da eine Diskontierung beschrieben wird und diese Kostenangaben im Ergebnisteil berichtet werden, könnte angenommen werden, dass es sich um bereits diskontierte Kosten und Effekte handelt.

### Behandlung von Unsicherheiten

Im Rahmen der Kosten-Effektivitäts-Analyse von van Hout et al. wurde die Stabilität der zugrunde liegenden Annahmen mittels univariater Sensitivitätsanalysen untersucht. Hierbei wurden die verschiedenen Annahmen zu den Kosten und den Effekten getestet. Dazu zählten die Annahmen zur Risikoreduktion mittels der Statin-Therapie, das Alter der Patienten sowie die Kosten der Medikamente und der verschiedenen

Ereignisse wie Tod und Schlaganfall/Herzinfarkt. Dabei zeigte sich eine hohe Abhängigkeit der Ergebnisse von den Kosten der Medikamente und den Annahmen zur Effektivität, während die Kosten pro eingetretenes Ereignis nur einen relativ geringen Einfluss aufwiesen. Darüber hinaus wurden Analysen bzgl. einer lebenslangen Therapie im Vergleich zu einer nach 5 Jahren beendeten Therapie durchgeführt, die deutlich ungünstigere Kosten-Effektivitäts-Relationen zeigten.

### **Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren**

Van Hout et al. schlussfolgerten, dass die Kosteneffektivität des Einsatzes von Statinen in starkem Maße vom Risiko des Patienten, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, abhängt. Im Rahmen der Publikation wurde versucht, die Kosteneffektivität der Statin-Therapie für Patienten mit ähnlichem Risiko darzustellen unabhängig von der Einteilung in Primär- und Sekundärprävention.

### **Bemerkungen hinsichtlich Einschränkungen/Schwächen/Bias der Analyse**

Bei van Hout et al. wurde darauf hingewiesen, dass die durchgeführte Analyse nur direkte medizinische Kosten einbezogen hat, während indirekte Kosten keine Berücksichtigung fanden. Diesbezüglich wurde jedoch ein Vergleich mit anderen Veröffentlichungen im Bereich kardiovaskulärer Behandlungen gezogen, deren Vorgehen ähnlich und somit eine Vergleichbarkeit gegeben sei.

### **Bemerkungen zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse**

Im Rahmen der Publikation von van Hout et al. wurde auf die Einteilung der behandelten Personen in Gruppen gleichen Risikos, ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden, hingewiesen. Für diese jeweiligen Gruppen wurden Aussagen zur Kosteneffektivität generiert. Auf die Generalisierbarkeit wurde insofern eingegangen, als dass die zuvor beschriebene Einteilung von den Verordnern der Medikamente als Richtlinie zur Entscheidung für oder gegen eine Therapie mit Statinen dienen könne.

## **5.4.2.3 Standardisierte Berichte**

### **5.4.2.3.1 Primärprävention**

#### **Fragestellung und Evaluationsrahmen**

In den beiden an dieser Stelle zusammengefassten Studien von Caro et al. und Gotto et al. handelt es sich um Publikationen zur ökonomischen Evaluation der randomisierten Placebo-kontrollierten Studien West of Scotland Coronary Prevention Study (WOSCOPS) und Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study (AFCAPS/TexCAPS). Beide Studien befassen sich mit der Evaluation des Einsatzes von Statinen in der Primärprävention.

Bei Caro et al. handelt es sich um eine Kostenstudie zum Einsatz von Lovastatin in der Primärprävention. Gotto et al. führten eine Modellierung mit der Frage nach der

Kosteneffektivität des Einsatzes von Pravastatin in der Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse durch.

### **Technologie**

Im Rahmen von WOSCOPS wurde der Einsatz von Pravastatin in der Dosierung 40 mg im Vergleich zu Placebo evaluiert, in AFCAPS/TextCAPS kam Lovastatin 20-40 mg im Vergleich zu Placebo zum Einsatz.

### **Fragestellung**

Die Publikation von Caro et al. befasst sich mit den entstehenden Kosten aufgrund der Therapie mit Lovastatin. Die Veröffentlichung von Gotto et al. evaluiert die Kosteneffektivität von Pravastatin im Rahmen der Primärprävention.

### **Perspektive**

Caro et al. führten eine Analyse aus der Perspektive des Gesundheitssystems in Großbritannien durch.

Die Perspektive bei Gotto et al. ist aus der Sicht einer selbst zahlenden Person innerhalb des US-amerikanischen Gesundheitssystem durchgeführt worden.

### **Zeithorizont**

Der in der Modellierung gewählte Zeithorizont liegt bei Caro et al. bei fünf Jahren. In der ökonomische Publikation von Gotto et al. entspricht der Zeithorizont dem Zeithorizont von AFCAPS/TextCAPS mit 5,2 Jahren.

### **Art der ökonomischen Evaluation**

Caro et al. führen eine Kosten-Effektivitäts-Analyse durch, während Gotto et al. eine Kosten-Konsequenzen-Studie auf Basis von AFCAPS/TextCAPS vornehmen.

### **Studiendesign und Studien- bzw. Zielpopulation**

Bei beiden Studien handelt es sich um doppelblinde randomisierte Placebo-kontrollierte Studien. In WOSCOPS wurden Männer im Alter von 45-64 Jahren mit Hypercholesterinämie eingeschlossen. Bei der Studienpopulation von AFCAPS/TextCAPS handelt es sich um Männer im Alter von 45-73 Jahren sowie um postmenopausale Frauen zwischen 55 und 73 Jahren mit Hypercholesterinämie. In beiden Studien durften bei den eingeschlossenen Personen keine bekannten kardiovaskulären Ereignisse in der Anamnese vorliegen.

### **Gesundheitseffekte**

In der Publikation von Caro et al. wurden bzgl. der in die Analyse einzubeziehenden Ereignisse verschiedene Definitionen des Übergangs zu einer kardiovaskulären Erkrankung betrachtet. Von diesen Definitionen wurde letztlich die weiteste für die Darstellung der Ergebnisse zur Kosteneffektivität gewählt. Diese Definition umfasste dabei alle in WOSCOPS beschriebenen Ereignisse (kardiovaskuläre Mortalität, Myokardinfarkt, MACE, CABG oder PTCA, zerebraler Insult) sowie zusätzlich den



stummen Myokardinfarkt, die Hospitalisierung aufgrund von Angina pectoris sowie die TIA.

Die Ermittlung der mittels Statin-Therapie gewonnenen Lebensjahre unter Berücksichtigung von Annahmen über den Verlauf nach Studienende erfolgte unter Verwendung von Unterschieden zwischen alters- und geschlechtsspezifischen Überlebenskurven für Schottland.

Im Rahmen der Kosten-Konsequenzen-Analyse von Gotto et al. wurden die betrachteten Gesundheitseffekte nicht in gewonnene Lebensjahre übertragen.

### **Kosten**

Bei Caro et al. wurden direkte Kosten in Form von Medikamentenkosten für die Statin-Therapie sowie die Kosten für aufgetretene kardiovaskuläre Ereignisse in die Analyse einbezogen. Die Kosten für die initiale Therapie der verschiedenen Ereignisse basierten auf den mittleren direkten Kosten für diese Ereignisse, die aus einer Kombination der mittleren Kosten aus Versicherungsdaten und der im Rahmen von WOSCOPS ermittelten mittleren Ereignis-spezifischen Verweildauern abgeleitet wurden. Die Kosten einer 40 mg Tablette Pravastatin, was der Tagestherapie entspricht, wurden mit 1,66 £ angegeben ohne Angabe, woher diese Kostenangabe entnommen wurde.

Entsprechend den Angaben von Gotto et al. erfolgte die Erfassung der Ressourcenverbräuche prospektiv. Bezüglich der Medikamentenkosten wurde in WOSCOPS die Berechnung basierend auf der Anzahl der Personen vorgenommen, die das Statinpräparat erhalten haben. Dabei wurden monatliche Veränderungen in der Anzahl der Personen mit Statin-Therapie berücksichtigt. In AFCAPS/TexCAPS erfolgte die Berechnung der Medikamentenkosten in Abhängigkeit von der durchschnittlichen Dauer, mit der jede der verwendeten Dosierungen des Statinpräparates verschrieben wurde. Die Kosten der Medikation basierten in AFCAPS/TexCAPS auf dem durchschnittlichen Preis für die Medikation im Jahr 1998, für WOSCOPS wurde hingegen ein Festbetrag von 1,66 £ pro 40 mg Pravastatin angenommen.

Sowohl in WOSCOPS als auch in AFCAPS/TexCAPS wurden die Kosten für das Therapiemonitoring sowie die Erkennung von Nebenwirkungen der Statin-Therapie in die Kostenanalyse aufgenommen. Darüber hinaus beinhaltete die Kostenanalyse auch die Therapie von Begleiterkrankungen.

In beiden Studien wurden indirekte Kosten nicht berücksichtigt.

Die Kosten wurden für WOSCOPS in englischen Pfund, für AFCAPS/TexCAPS in US-Dollar berechnet.

### **Diskontierung**

Eine Diskontierung der Kostenparameter erfolgte in beiden Studien, bei Caro et al. mit 6% und bei Gotto et al. mit 3%.

Als Bezugsjahre für die Ermittlung der Kosten wurden 1996 für WOSCOPS und 1998 für AFCAPS/TexCAPS angegeben. Die Gesundheitskosten für AFCAPS/TexCAPS

wurden dazu an die 1996er US MEDSTAT Gesundheitskosten angelehnt und unter Berücksichtigung des Konsumentenpreis-Index auf das Jahr 1998 angepasst.

## **Ergebnisse**

### **Ermittelte Gesundheitseffekte**

Als relevante Gesundheitseffekte wurden von Caro et al. die mittels der Therapie mit Pravastatin gewonnenen Lebensjahre ermittelt. Diese wurden unter Einbeziehung der im Methodikteil beschriebenen Annahmen mit 2.460 Jahren bezogen auf eine Population von 10.000 Männern angegeben.

Bei Gotto et al. handelt es sich um eine Kosten-Konsequenzen-Studie. In Bezug auf die klinischen Effekte berichteten Gotto et al. eine Reduktion der kumulativen Rate von Hospitalisationen und durchgeführten Eingriffen von 29 %. Darüber hinaus wurde die Zeit bis zur ersten Hospitalisierung oder eines notwendigen Eingriffes aufgrund einer kardiovaskulären Ursache mittels der Lovastatin-Therapie um 28 % reduziert. In der Lovastatin-Gruppe fanden sich 28 % weniger Hospitalisierungen aufgrund von koronarer CVD CHD-Herzkrankheit und dementsprechend weniger Krankenhaustage aufgrund dieser Ursachen. Des Weiteren wurden signifikant weniger diagnostische und therapeutische Eingriffe in der Lovastatin-Gruppe als in der Placebo-Gruppe beobachtet. Revaskularisierungen und anderweitige therapeutische Eingriffe wurden um 32 % reduziert. Hierbei zeigten sich 19 % weniger koronare Bypass-Operationen und 37 % weniger Katheter-basierte Revaskularisierungen. Die Anzahl diagnostischer Prozeduren war in der Lovastatin-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe um 23 % reduziert.

### **Ermittelte Kosten**

Die ermittelten Kosten belaufen sich bei Caro et al. auf 23.340.984 £ für Medikamentenkosten abzüglich von 529.214 £ aufgrund von Einsparungen für verhinderte kardiovaskuläre Ereignisse. Damit ergeben sich undiskontiert (Netto-) Kosten von 22.811.770 £ für die Behandlung der 10.000 Männer mit Pravastatin, diskontiert entsprach dies Kosten von 19.973.401 £.

Gotto et al. ermittelten innerhalb der Interventionsgruppe Kosten von 6.061,67 \$ für die Therapie mit Lovastatin sowie die aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen entstehenden Kosten. Dabei waren letztere Kosten in der Placebo-Gruppe mit 1.931,21 \$ höher als in der Interventionsgruppe mit 1.407,35 \$. Daraus ergaben sich zusätzliche Netto-Kosten in der Interventionsgruppe von 4.130,36 \$ pro Patient im Vergleich zur Placebo-Gruppe. Die gesamten Behandlungskosten in der Lovastatin-Gruppe wurden mit 4.654 \$ pro Patient angegeben.

### **Synthese von Kosten und Effekten**

Caro et al. berechnen eine Kosten-Effektivitäts-Relation von 8.121 £ bei diskontierten Kosten, jedoch nicht-diskontierten Effekten sowie bei diskontierten Kosten und Effekten von 20.375 £.

### **Behandlung von Unsicherheiten**

Im Rahmen der Kosten-Effektivitäts-Analyse von Caro et al. wurde die Stabilität der zugrunde liegenden Annahmen mittels multivariater Sensitivitätsanalysen untersucht. Hierbei wurden zum einen die Kosten und Effekte zu verschiedenen Diskontraten in Beziehung gesetzt. Des Weiteren wurden Sensitivitätsanalysen bzgl. des initialen Risikos für die Entwicklung eines kardiovaskulären Ereignisses, der Medikamentenkosten, der Kosten der Therapieüberwachung und des Alters der behandelten Personen durchgeführt. Eine Variation der aus WOSCOPS herangezogenen Ereignisraten erfolgte nicht. Darüber hinaus wurde eine Monte Carlo Simulation zu den entsprechenden Variablen durchgeführt.

Im Rahmen der Kosten-Konsequenzen-Analyse von Gotto et al. wurde die statistische Unsicherheit unter Angabe von Konfidenzintervallen dargestellt.

### **Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren**

Caro et al. schlussfolgerten, dass auch bei Patienten mit Hypercholesterinämie ohne bisherigen Hinweis auf einen Myokardinfarkt ein entscheidender klinischer Effekt bei nicht von vorneherein abzulehnendem Kostenniveau, insbesondere bei entsprechenden Risikogruppen, besteht. Gotto et al. resümieren eine deutliche Reduktion der Ressourcenverbräuche aufgrund kardiovaskulärer Erkrankungen und der damit entstehenden Kosten mittels der Therapie mit Lovastatin.

### **Bemerkungen hinsichtlich Einschränkungen/Schwächen/Bias der Analyse**

Bei Caro et al. wurde darauf hingewiesen, dass die durchgeführte Analyse nur initiale Kosten der Therapie berücksichtigte sowie keine indirekten Kosten eingeschlossen wurden.

Im Rahmen der Studie von Gotto et al. wurden für den Studienzeitraum sowohl die klinischen Effekte in der Interventions- im Vergleich zur Placebo-Gruppe ermittelt als auch ein Vergleich zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe bzgl. der Kostenparameter vorgenommen, die im direkten Zusammenhang mit der kardiovaskulären Erkrankung stehen. Es wurde jedoch keine Kosten-Effektivitäts-Analyse durchgeführt, so dass ein möglicher Vergleich zu den Ergebnissen anderer Studien anhand der vorliegenden Studienergebnisse nicht möglich ist. Als weitere Limitation der Studie wurde von den Autoren angegeben, dass im Rahmen der Evaluation lediglich Daten im Zusammenhang mit der kardiovaskulären Erkrankung erhoben wurden, während Ressourcenverbräuche und Kosten nicht kardiovaskulärer Ursache außer Acht gelassen wurden. Des Weiteren wurden lediglich direkte, nicht aber indirekte Kosten in die Analyse einbezogen. Eine weitere Schwäche der Untersuchung wurde darin gesehen, dass die Kostendaten nicht prospektiv im Rahmen der Studie erhoben wurden und aus diesem Grunde nicht auf komplette Datensätze für die Analyse zurückgegriffen werden konnte.

### **Bemerkungen hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Ergebnisse (externe Validität)**

Im Rahmen der Evaluation von Caro et al. wurden keine Aussagen zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse getroffen.

Gotto et al. weisen auf mögliche Probleme in der Generalisierbarkeit der Studienergebnisse hin. Hierbei findet insbesondere die hohe Compliance der Studienpopulation bei regelmäßigem Therapie-Monitoring Erwähnung, die in der Versorgungsrealität bei demgegenüber deutlich reduziertem Monitoring nur schwer realisierbar scheint.

#### **5.4.2.3.2 Sekundärprävention**

##### **Fragestellung und Evaluationsrahmen**

Bei den insgesamt vier in diesem Abschnitt beschriebenen Publikationen handelt es sich um ökonomische Evaluationen zu den Studien Long Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Heart Disease (LIPID), Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S), Lescol Intervention Prevention Study (LIPS) und Cholesterol and Recurrent Event Trial (CARE). Die Veröffentlichungen zur Ökonomie bei LIPID erfolgte von Glasziou et al., bei 4S von Jönsson et al., bei LIPS von Scuffham et al. sowie bei CARE von Tsevat et al.

Glasziou et al. sowie Jönsson et al. führten eine Kosten-Effektivitäts-Analyse durch. Zusätzlich wurde bei Glasziou et al. eine Kosten-Nutzwert-Analyse vorgenommen. Eine Evaluation in Form einer Kosten-Nutzwert-Analyse erfolgte auch bei Scuffham et al. sowie bei Tsevat et al.

Die beiden letztgenannten Studien bedienten sich bei der Durchführung der Kosten-Nutzwert-Analysen einer Modellierung.

##### **Technologie**

Im Rahmen von LIPID und CARE wurde der Einsatz von Pravastatin in der Dosierung 40 mg gegen Placebo evaluiert, in 4S kam bei den meisten Patienten Simvastatin in der Dosierung von 20 mg und in LIPS Fluvastatin 80 mg jeweils im Vergleich zu Placebo zum Einsatz.

##### **Fragestellung**

Ziel aller Publikationen war die Untersuchung der Kosteneffektivität des jeweils eingesetzten Statins. Der Einsatz der Statine erfolgte bei allen Studien im Rahmen der Sekundärprävention.

Unterschiede bzgl. der Fragestellung gab es zum einen durch die untersuchte Wirksubstanz und zum anderen bzgl. der Studienpopulation, bei der die Kosteneffektivität evaluiert werden sollte.

### **Perspektive**

Die Evaluation der Kosteneffektivität von Glasziou et al. und Scuffham et al. erfolgte aus der Perspektive des Gesundheitssystems in Australien bzw. Großbritannien. Tsevat et al. wählten eine gesellschaftliche Perspektive. Bei Jönsson et al. wurde auf die gewählte Perspektive nicht eingegangen. Anhand der herangezogenen Kostendaten liegt eine gesellschaftliche Perspektive nahe.

### **Zeithorizont**

Glasziou et al. verfolgten die Kosteneffektivität von Pravastatin in LIPID über einen Zeithorizont von 6,1 Jahren. Bei Jönsson et al. beträgt der Zeithorizont entsprechend der Studie von 4S 5,5 Jahre. Der in der Modellierung gewählte Zeithorizont beträgt bei Scuffham et al. 10 Jahre und bei Tsevat et al. 5,5 Jahre entsprechend der Studiendauer von CARE.

### **Art der ökonomischen Evaluation**

In allen Studien erfolgte eine Kosten-Effektivitäts-Analyse. Glasziou et al. und Jönsson et al. führten mittels der Bestimmung der Kosten pro gewonnenem Lebensjahr eine Kosten-Wirksamkeits-Analyse durch. Tsevat et al. nahmen eine Kosten-Nutzwert-Analyse unter Bestimmung der Kosten pro QALY vor. Glasziou führte zusätzlich zur Kosten-Wirksamkeits-Analyse ebenfalls eine Kosten-Nutzwert-Analyse durch.

Im Rahmen der Veröffentlichungen von Scuffham et al. sowie von Tsevat et al. handelte es sich um eine Anwendung von Modellen zur Durchführung der ökonomischen Evaluation.

### **Studiendesign und Studien- bzw. Zielpopulation**

Bei allen Studien handelte es sich um doppelblinde, randomisierte Placebo-kontrollierte Studien. In LIPID wurden Männer und Frauen im Alter von 31-75 Jahren mit bekannter koronarer Herzkrankheit oder nach abgelaufenem Myokardinfarkt in die Studie eingeschlossen. Bei 4S handelte es sich um Männer und Frauen im Alter von 35-69 Jahren ebenfalls mit bekannter koronarer Herzkrankheit oder bereits abgelaufenem Myokardinfarkt und erhöhten Serum-Cholesterin-Werten. Im Rahmen von LIPS wurden Männer und Frauen im Alter von 18-80 Jahren nach erster perkutaner koronarer Intervention und erhöhten Serum-Cholesterin-Werten berücksichtigt. Bei CARE wurden Männer und postmenopausale Frauen im Alter von 21-75 Jahren mit abgelaufenem akutem Myokardinfarkt eingeschlossen.

### **Gesundheitseffekte**

In der Veröffentlichung von Glasziou et al. wurden die im Rahmen von LIPID ermittelten Gesundheitseffekte herangezogen. Jönsson et al. berücksichtigte die in 4S ermittelten Gesundheitseffekte und Tsevat et al. die im Rahmen von CARE evaluierten Ergebnisse zu den medizinischen Effekten. Hierbei nahmen Tsevat et al. in Bezug auf die jeweiligen berücksichtigten Ergebnisse Unterscheidungen vor. Zum einen entwickelten sie ein Modell, in das die Daten zur Gesamtmortalität eingingen, zum anderen ein Modell mit Bezug auf kardiale und kardiovaskuläre Ereignisse. In das

Mortalitäts-Modell wurden die Daten zur Gesamtmortalität einbezogen. Das Überleben nach dem Ende des Studienzeitraumes wurde mittels eines Markov-Modells simuliert, wobei zwischen Tod aufgrund koronarer Herzkrankheit und Tod aufgrund anderer Ursache unterschieden wurde. Altersspezifische nicht kardiale Todesursachen wurden US-amerikanischen Überlebenstabellen entnommen und in das Markov-Modell einbezogen. Altersspezifische Raten des Todes aufgrund koronarer Herzkrankheit bei Patienten mit Zustand nach Herzinfarkt wurden dem KHK-Policy-Modell von Weinstein entnommen, an die Schwere der Erkrankung der Patienten in CARE angepasst und ebenfalls im Markov-Modell berücksichtigt. Der Unterschied zwischen den Mortalitäts-Modellen 1 und 2 liegt in der Annahme zur Häufigkeit der Mortalität nicht kardialer Ursache: Im Mortalitäts-Modell 1 wurden diese Daten entsprechend der diesbezüglichen Ergebnisse in der Interventions- und Placebo-Gruppe angenommen, während im Mortalitäts-Modell 2 eine gleich große Häufigkeit dieser Ereignisse in beiden Gruppen angenommen wurde. Im Rahmen des Ereignis-Modells wurden die in CARE beobachteten tödlichen und nicht-tödlichen Ereignisse in die Analyse einbezogen. Auch hier wurde in Bezug auf die Mortalität nicht-kardialer Ursachen zwischen einem Modell mit den Studiendaten (Ereignis-Modell 1) und einem Modell mit der Annahme gleicher Mortalität (Ereignis-Modell 2) gearbeitet. Die Daten zur Lebensqualität wurden jährlich von allen Patienten mittels einer Rating-Skala zwischen 0 und 100 erhoben und mittels Nutzung der McMaster-Transformation (Health Utility Index) in mittlere Nutzwerte übertragen.

Bei Scuffham et al. wurden die im Rahmen von LIPS ermittelten Ereignisse in die Analyse einbezogen. Eine Zuordnung von Nutzwerten zu einzelnen Gesundheitszuständen, die in das verwendete Modell einbezogen wurden, erfolgte aus publizierten Daten.

### **Kosten**

Bei allen Studien wurden die direkten medizinischen Kosten der Patientenversorgung in die ökonomischen Analysen einbezogen und es wurde ein Vergleich der entstandenen Ressourcenverbräuche und Kosten in Hinblick auf ihren Unterschied zwischen der Interventions- und Placebo-Gruppe angestellt. Deutliche Unterschiede sind in der Art der einbezogenen indirekten Kosten sowie der verwendeten Mengengerüste, in der Form der Erhebung sowie der Bepreisung von Ressourcenverbräuchen zu finden.

Bei Glasziou et al. wurden direkte Kosten für Medikamente, ambulante Arztkontakte, Hospitalisierungen und Aufenthalte in Pflegeeinrichtungen in die Kosten-Effektivitäts-Analyse einbezogen. Die Erhebung der gesundheitsökonomischen Daten erfolgte bei Glasziou et al. prospektiv. Die Langzeitmedikation wurde anhand der gesamten Studienpopulation im Rahmen von LIPID ermittelt. Bestimmte Informationen wurden lediglich in Stichproben erfasst. Hierzu zählten die Dosierungen von Langzeitmedikamenten in einer Gruppe von 1.100 Patienten, der Einsatz diagnostischer Tests in einer Gruppe von 485 Patienten sowie die Kosten für Aufenthalte in Pflegeeinrichtungen bei allen 330 Patienten, die von einem Schlaganfall betroffen waren. Die Selektionsmechanismen für die Einbeziehung in die Stichproben wurden

nicht genannt. Bzgl. ambulanter Kontakte und des Einsatzes diagnostischer Tests wurde die durchschnittliche Inanspruchnahme ermittelt.

Jönsson et al. bezogen ebenfalls direkte medizinische Kosten in ihre Analyse ein. Hierbei wurden von ihnen jedoch nur die Medikamentenkosten sowie die Kosten im Rahmen von Hospitalisierungen berücksichtigt.

In die ökonomische Analyse der in LIPS gewonnenen Daten wurden wiederum direkte medizinische Kosten einbezogen in Form von Behandlungskosten für die stationäre Patientenversorgung, den Kosten für ambulante Nachkontrollen beim Angiologen und Kardiologen, ambulante Besuche beim Hausarzt sowie Medikamentenkosten für die Lipid-senkende Therapie. Im Rahmen von LIPS erfolgte keine prospektive Ermittlung der Ressourcenverbräuche und Kosten. Scuffham et al. verwendeten Ressourcen- und Kostendaten aus staatlichen Quellen von England und Wales.

Auch bei Tsevat et al. wurden die direkten Kosten berücksichtigt. Es gingen die Kosten der Hospitalisierungen, die Kosten der Statin-Therapie sowie die Kosten für anderweitige kardiale Medikationen ein, wobei diese auf der Basis von 100 Patienten eines Studienzentrums ermittelt wurden. Bzgl. ambulanter Diagnostik wurde die Annahme getroffen, dass die Kosten in beiden Studienarmen gleich sind; ein möglicher Unterschied in ambulanten Arztkontakten wurde unter Hinweis auf einen Bias zuungunsten der Interventionsgruppe nicht berücksichtigt.

Indirekte Kosten wurden in keiner der Studien in die Analyse einbezogen.

Die Zuordnung der Kosten zu den Ressourcenverbräuchen erfolgte bei Glasziou et al. wie in der „Australien Pharmaceutical Benefits Scheme`s manual of costs used for cost-effectiveness analysis“ vorgeschrieben. Kosten für Hospitalisierungen wurden anhand der DRGs zugeordnet. Bzgl. der Ressourcenverbräuche für diagnostische Tests und ambulante Kontakte wurden die Kosten mittels der „Australien Medicare Benefits Schedule for outpatient visits and outpatient diagnostic testing“ ermittelt, die Kosten für Medikamente anhand der „schedule of pharmaceutical benefits“.

Die Einbeziehung der Kosten für Hospitalisierungen bei Jönsson et al. erfolgte über die Kosten pro Fall in Schweden anhand der DRGs. Eine Bewertungsgrundlage für die Medikamentenkosten ist in der Publikation nicht angegeben.

Scuffham et al. nutzten Kosten- und Ressourcen-Daten aus nationalen Quellen für England und Schottland.

Die Bewertung der entstandenen Ressourcenverbräuche erfolgte bei Tsevat et al. für die Hospitalisierungen mittels einer Übertragung von dokumentierten ICD 9-Kodes in DRG-Fallgruppen und Zuordnung der assoziierten Fallkosten zzgl. 16,6% zur Einbeziehung weiterer Kosten. Die Medikamentenkosten der Therapie mit Pravastatin wurden anhand der Tagesdosis von 40 mg und des Großhandelspreises sowie einer ermittelten<sup>79</sup> Adhärenz von 91,2% berechnet.

---

<sup>79</sup> auf der Basis des gezählten Tablettenverbrauchs

Die Kosten wurden von Glasziou et al. sowie Tsevat et al. in US Dollar, von Jönsson in schwedischen Kronen und englischen Pfund und von Scuffham et al. in englischen Pfund und Euro angegeben.

### **Diskontierung**

In allen Studien wurde eine Diskontierung sowohl der Gesundheitseffekte als auch der Kosten durchgeführt. Sowohl Glasziou et al. als auch Jönsson et al. diskontierten die Gesundheitseffekte und die Kosten mit der gleichen Rate von 5% pro Jahr. Tsevat et al. führten für die Kosten und Gesundheitseffekte eine Diskontierung mit 3% pro Jahr durch. Bei Scuffham et al. wurde eine Diskontierung der Gesundheitseffekte mit 1,5% und der Kosten mit 6% pro Jahr vorgenommen.

Als Bezugsjahre für die Ermittlung der Kosten wurden von Glasziou et al. 1998, von Jönsson et al. 1995, von Scuffham et al. 2002 und von Tsevat et al. 1996 gewählt.

### **Ergebnisse**

#### **Ermittelte Gesundheitseffekte**

Als relevante Gesundheitseffekte wurden von Glasziou et al. die aufgrund der Statin-Therapie gegenüber der Placebo-Gruppe gewonnenen Lebensjahre sowie die qualitätsadjustierten Lebensjahre ermittelt. Hierbei wurde von den Autoren eine durchschnittliche Restüberlebenszeit von 14 Jahren bei den Patienten angenommen, bei denen mittels der Statin-Therapie ein vorzeitiger Tod verhindert werden konnte. Bzgl. der Erhebung der Lebensqualität in der 1.112 Patienten umfassenden Stichprobe ergab sich kein signifikanter Unterschied in der Lebensqualität zwischen der Placebo- und Interventionsgruppe, so dass eine Qualitätsadjustierung der ermittelten gewonnenen Lebensjahre nicht vorgenommen wurde.

Bei Jönsson et al. erfolgte ebenfalls eine Ermittlung der gewonnenen Lebensjahre. Hierbei wurden die gewonnenen Lebensjahre im Rahmen der Studiendauer von 5,5 Jahren aus der Differenz der Kaplan-Meier-Überlebens-Kurven gebildet. Für die Zeit nach 5,5 Jahren wurde eine mittlere Lebenserwartung der Überlebenden von 10 Jahren sowie eine konstante Sterberate von 5 % über eine Periode von 20 Jahren angenommen. Mittels dieser Annahmen ermittelten die Autoren undiskontiert 0,337 und diskontiert 0,240 gewonnene Lebensjahre pro Patient bei einem Behandlungszeitraum von 5,5 Jahren.

Im Rahmen der modellierten Kosten-Nutzwert-Analyse von Scuffham et al. auf der Datenbasis von LIPS ergaben sich für die mit Fluvastatin behandelten Patienten 7,485 QALYs im Gegensatz zu 7,394 QALYs in der Placebo-Gruppe bezogen auf einen 10-Jahres-Horizont, woraus sich eine Differenz von 0,092 QALYs pro Patient zugunsten der Interventionsgruppe errechnet.

Tsevat et al. ermittelten unter Verwendung der Ergebnisse der Befragung der Patienten zur Lebensqualität mit Hilfe einer Rating-Skala und Transformation dieser Ergebnisse in Nutzwerte ebenfalls QALYs. Die gewonnenen QALYs pro Patient mittels der Therapie mit Pravastatin bewegten sich abhängig von dem verwendeten Modell zwischen 0,35 und 0,79 bezogen auf 5,5 Jahre.



### **Ermittelte Kosten**

Die ermittelten Kosten belaufen sich bei Glasziou et al. für die Statin-Therapie auf 4.913 \$A pro Patient. Die Kostendifferenz für die übrigen einbezogenen Kosten lagen bei 1.667 \$A pro Patient, woraus sich eine Netto-Differenz der Kosten zwischen den Gruppen von 3.246 \$A ergab. Bezogen auf die Gesamtmortalität ergab sich am Studienende eine Differenz von 3,0% zwischen den Studienarmen. Für die Kosten für einen verhinderten Todesfall wurden somit 107.730 \$A (95% CI: 68.626-209.881 \$A) ermittelt. Bei einer angegebenen Lebenserwartung der Patienten nach Studienende von 11 Jahren errechneten sich undiskontiert 7.695 \$A pro gewonnenem Lebensjahr. Nach Diskontierung ergaben sich Kosten von 10.938 \$A pro gewonnenem Lebensjahr.

Bei Jönsson et al. ergaben sich diskontiert Kosten von 2.059 £ für die Statin-Therapie sowie 2.318 £ für Hospitalisierungen in der Placebo-Gruppe pro Patient und 1.580 £ in der Interventionsgruppe, was einer Netto-Reduktion der Krankenhauskosten von 738 £ entspricht.

Scuffham et al. berichten in dem einbezogenen Zeithorizont von 10 Jahren Behandlungskosten von 3.658 £ in der Fluvastatin-Gruppe zu 3.357 £ in der Placebo-Gruppe, somit also ca. 300 £ Mehrkosten in der Interventionsgruppe.

Im Rahmen der Analyse von Tsevat et al. wurden in Abhängigkeit von dem verwendeten Modell unterschiedliche Kosten für die Behandlung der Patienten in der Interventionsgruppe ermittelt. Die Kosten lagen hierbei zwischen 48.734 \$ bei Einsatz des Modells 1 für kardiovaskuläre Ereignisse und 54.359 \$ bei Verwendung des Modells 2 zur Gesamtmortalität. Die Kosten für die Placebo-Gruppe beliefen sich zwischen 37.224 \$ bei dem Modell 2 zu kardiovaskulären Ereignissen und 42.223 \$ bei dem Modell 1 zur Gesamtmortalität.

### **Synthese von Kosten und Effekten**

Glasziou et al. berechnen eine Kosten-Effektivitäts-Relation von undiskontiert 7.695 \$A pro gewonnenem qualitätsadjustierten Lebensjahr, was diskontiert 10.938 \$A pro gewonnenem Lebensjahr entspricht.

Bei Jönsson et al. wurden diskontierte Kosten in Höhe von 5.502 £ pro gewonnenem Lebensjahr ermittelt.

Im Rahmen der modellierten Kosten-Nutzwert-Analyse von Scuffham et al. ergaben sich inkrementelle Kosten von 3.207 £ pro QALY.

Tsevat et al. berechneten wiederum in Abhängigkeit von dem verwendeten Modell diskontierte inkrementelle Kosten zwischen 16.000 \$ pro QALY bei Einsatz des Modells 2 zur Gesamtmortalität und 32.000 \$ pro QALY bei Verwendung des Modells 1 zu kardiovaskulären Ereignissen.

### **Behandlung von Unsicherheiten**

Im Rahmen der modellierten Kosten-Effektivitäts-Analysen von Scuffham et al. sowie Tsevat et al. wurden Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Tsevat et al. variierten dabei insbesondere die Annahmen zum Langzeitüberleben und zu der Häufigkeit tödlicher Ereignisse sowie zu den Kosten der Therapie. Im Rahmen von Mortalitäts-Modell 1

wurde ein Langzeiteffekt bzgl. des Überlebens von 9 % angenommen. Bei Änderung dieses Wertes in 22 %, wie sie bei vergleichbaren Patienten im Rahmen von LIPID beobachtet wurde, ergibt sich eine deutliche Senkung der Kosten-Effektivitäts-Relation. In Bezug auf die Häufigkeit tödlicher Ereignisse wurde, wie in CARE beobachtet, angenommen, dass die Häufigkeit in der Pravastatin-Gruppe höher lag als in der Placebo-Gruppe. Die Dauer dieses Effektes wurde mit 10 Jahren angenommen. Verändert man die Dauer des Effektes auf eine Zeitdauer von 30 Jahren, kommt es zu einem deutlichen Anstieg der Kosten-Effektivitäts-Relation sowohl im Ereignis-Modell 1 als auch 2.

Scuffham et al. führten bzgl. der Unsicherheiten Monte Carlo Simulationen mit 10.000 Durchläufen durch. Im Rahmen der Sensitivitätsanalysen wurden der Einfluss der Auftretenshäufigkeit erster MACE, des Zeithorizontes sowie der Diskontrate analysiert. Hierbei zeigte sich insbesondere ein hoher Einfluss des Zeithorizontes auf die inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation.

### **Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren**

In allen vier Studien wurde geschlossen, dass die Therapie mit dem eingesetzten Statin in den untersuchten Studienpopulationen als kosteneffektiv einzuschätzen ist. Glasziou et al. werteten die Ergebnisse ihrer Studie auf der Datengrundlage von LIPID als Zeichen einer Kosteneffektivität der Therapie mit Pravastatin für die meisten Patienten mit bekannter koronarer Herzkrankheit. Jönsson et al. schlussfolgerten, dass die auf der Datenbasis von 4S berechneten Kosten pro gewonnenem Lebensjahr in einem Bereich liegen, der weitläufig als kosteneffektiv angesehen wird. Scuffham et al. werteten ihre Ergebnisse zur Kosteneffektivität von Fluvastatin in LIPS als Hinweis auf die ökonomische Effizienz von Fluvastatin in Großbritannien bei routinemäßiger Gabe nach erfolgter PTCA. Und auch Tsevat et al. schlussfolgern eine Kosteneffektivität beim Einsatz von Pravastatin bei Patienten mit Zustand nach Herzinfarkt und durchschnittlichen Serum-Cholesterin-Werten.

In ihrer Diskussion gingen Tsevat et al. auf den Vergleich des Einsatzes von Statinen in der Primär- und Sekundärprävention ein und wiesen dabei auf eine zumindest gleichwertige, wenn nicht erhöhte Kosteneffektivität im Vergleich zu Patienten der Primärprävention mit hohen Cholesterin-Werten und kardiovaskulären Risikofaktoren hin.

### **Bemerkungen hinsichtlich Einschränkungen/Schwächen/Bias der Analyse**

Lediglich in einer der vier analysierten Studien wurde explizit auf die Limitationen der durchgeführten Analyse eingegangen. Zum einen wiesen Scuffham et al. auf das Fehlen von Langzeitergebnissen hin und die daraus resultierende Notwendigkeit, sich diesbezüglich auf Annahmen zu stützen. Des Weiteren sprachen sie eine methodische Limitation im Einsatz der Monte Carlo Simulation an, die durch angenommene Kovarianz von null bei den in das Modell einfließenden Daten entstehen könne. Letztlich wiesen sie auf die Problematik des Zeithorizontes der Analyse hin. Die Studiendauer von LIPS betrug 4 Jahre. Der Zeithorizont der ökonomischen Analyse wurde mit 10 Jahren gewählt, wodurch letztlich sowohl eine Unter- als auch

Überbewertung der Kosteneffektivität von Fluvastatin entstehen könne. In den drei übrigen Publikationen finden sich von Seiten der Autoren keine Hinweise auf eventuelle Limitationen, denen die Studien unterliegen.

### **Bemerkungen hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Ergebnisse (externe Validität)**

Die Generalisierbarkeit der Ergebnisse wurde lediglich von Glasziou et al. diskutiert. Hierbei wiesen die Autoren darauf hin, dass die Möglichkeit der Generalisierung von einer Reihe von Faktoren wie dem relativen Risikoprofil sowie der Compliance der behandelten Patienten abhänge.

### **5.4.2.3.3 Studien zur Sekundärprävention mit Bezug der Daten auf den deutschen Kontext**

#### **Fragestellung und Evaluationsrahmen**

Bei den zwei in diesem Abschnitt beschriebenen Publikationen handelt es sich um ökonomische Evaluationen zu den Studien Long Term Intervention with Pravastatin in Ischaemic Heart Disease (LIPID) von Szucs (2000) sowie Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial (ASCOT) von Szucs, Klose et al. (2004). Ziel der Veröffentlichungen ist die Bewertung der Kosteneffektivität der Statin-Therapie bezogen auf den deutschen Kontext.

#### **Technologie**

Im Rahmen von ASCOT-LLA wurde der Einsatz von Atorvastatin 10 mg gegen Placebo evaluiert, in LIPID kam Pravastatin 40 mg gegen Placebo zum Einsatz.

#### **Fragestellung**

Die Autoren führten in beiden Veröffentlichungen unter der Fragestellung der Kosteneffektivität eine Übertragung der Ergebnisse aus ASCOT-LLA und LIPID auf den deutschen Kontext durch.

#### **Perspektive**

Die Evaluation der Kosteneffektivität erfolgte in beiden Publikationen aus der Perspektive der Kostenträger.

#### **Zeithorizont**

Der betrachtete Zeithorizont entsprach in beiden Veröffentlichungen der Studiendauer der zugrunde gelegten Primärerhebung. Bei ASCOT-LLA betrug die Studiendauer 3,3 und bei LIPID 6,1 Jahre.

#### **Art der ökonomischen Evaluation**

In beiden Studien erfolgte eine Kosten-Effektivitäts-Analyse mit der Bestimmung der Kosten pro gewonnenem Lebensjahr.

### **Studiendesign und Studien- bzw. Zielpopulation**

Bei den primär zugrunde liegenden Studien handelt es sich um doppelblinde randomisierte Placebo-kontrollierte Studien. In LIPID wurden Männer und Frauen im Alter von 31-75 Jahren mit bekannter koronarer Herzkrankheit oder nach abgelaufenem Myokardinfarkt in die Studie eingeschlossen. Im Rahmen von ASCOT-LLA wurden Männer und Frauen im Alter von 40-79 Jahren einbezogen, ohne bekannte koronare Herzkrankheit, jedoch mit mindestens drei kardiovaskulären Risikofaktoren in der Anamnese, wobei u.a. das Vorliegen eines Diabetes mellitus, aber auch eine bekannte periphere arterielle Verschlusskrankheit oder ein Status nach Schlaganfall berücksichtigt wurden.

### **Gesundheitseffekte**

In den Veröffentlichungen von Szucs et al. wurden die in ASCOT-LLA und LIPID ermittelten Ergebnisse in Form von verhinderten Krankheitsfällen auf den deutschen Kontext übertragen.

### **Kosten**

Bei beiden Studien wurden die direkten medizinischen Kosten der Patientenversorgung in die ökonomischen Analysen einbezogen und es wurde ein Vergleich der entstandenen Ressourcenverbräuche und Kosten in Hinblick auf ihren Unterschied zwischen der Interventions- und Placebo-Gruppe angestellt. In beiden Arbeiten fanden die Kosten der Statin-Therapie, die Behandlungskosten eines Myokardinfarktes und eines Schlaganfalls sowie die Kosten einer Bypass-Operation und einer PTCA Berücksichtigung.

Bzgl. der verabreichten Medikamente wurde von einer Einnahme der in Deutschland empfohlenen Dosierung bei 100 % der Patienten über den Zeitraum von 6 bzw. 3,3 Jahren ausgegangen. Die Häufigkeit von notwendigen Behandlungen wurde mittels Übertragung der ermittelten Häufigkeiten von Ereignissen in den Primärerhebungen auf eine fiktive Zahl von 1.000 Patienten ermittelt.

Die Zuordnung der Kosten zu den Ressourcenverbräuchen erfolgte für die Medikamentenkosten unter Einbeziehung der Erstattungspreise für die größte Packung N3. Die Kosten für die Therapie des akuten Myokardinfarktes wurden auf der Datenbasis einer empirischen Analyse von Berger et al. 1997 sowie Ruckdätschel et al. 1996 einbezogen. Die Kosten der Behandlung des Schlaganfalls entstammten einer Kosten-Nutzen-Analyse von Kempel et al. aus dem Jahre 1994. Die Kostenermittlung der Bypass-Operation erfolgte unter Berücksichtigung der entsprechenden Fallpauschale, die der PTCA unter Einbeziehung des zugehörigen Sonderentgeltes.

### **Währung**

Die Angabe der Kosten erfolgte bei Szucs (2000) in DM, bei Szucs, Klose et al. (2004) in Euro.

## **Diskontierung**

In beiden Publikationen wurde eine Diskontierung der Kosten durchgeführt. Diese erfolgte bei Szucs (2000) mit 3 % und bei Szucs, Klose et al. (2004) mit 5 %. Eine Angabe der Bezugsjahre erfolgte in beiden Veröffentlichungen nicht. Hier wurde zur weiteren Bewertung der Daten die Annahme getroffen, dass jeweils das Jahr vor der Veröffentlichung als Bezugsjahr gewählt wurde, somit für Szucs (2000) 1999 und für Szucs, Klose et al. (2004) 2003. Eine Diskontierung der Effekte wurde in keiner der beiden Veröffentlichungen durchgeführt.

## **Ergebnisse**

### **Ermittelte Gesundheitseffekte**

Als Effektivitätsparameter wurden in beiden Veröffentlichungen die gewonnenen Lebensjahre in der Interventionsgruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe herangezogen. Hierzu wurde zunächst die durchschnittliche Rest-Lebenserwartung von koronaren Herzkrankheit-Patienten für eine der Studienpopulation entsprechende, 60jährige deutsche Population mittels des DEALE-Verfahrens ermittelt. Diese lag bei Szucs (2000) bei 18,1 Jahren für Männer und 22,5 Jahren für Frauen sowie bei Szucs, Klose et al. (2004) bei 20 Jahren für Männer und 23,9 Jahren für Frauen. Es wurde die Rest-Lebenserwartung unter Berücksichtigung der Geschlechtsverteilung in der ASCOT- bzw. LIPID-Studie ermittelt sowie die dazugehörige Mortalitätsrate. Anschließend wurde die krankheitsspezifische Mortalitätsrate durch Verknüpfung der Mortalitätsrate in der Placebo-Gruppe mit der mittleren Lebenserwartung in der altersadjustierten deutschen Bevölkerung berechnet. Die errechnete Lebenserwartung betrug 16,6 bzw. 13,1 Jahre. Multipliziert mit den vermiedenen Ereignissen/Todesfällen ergaben sich daraus errechnete 405 gewonnene Lebensjahre bei Szucs (2000) und 85 bei Szucs, Klose et al. (2004).

### **Ermittelte Kosten**

Die ermittelten Kosten beliefen sich bei Szucs (2000) auf 8,4 Millionen DM netto für 1.000 Patienten, bei Szucs, Klose et al. (2004) auf 1.059.987 € für 1.000 Patienten.

### **Synthese von Kosten und Effekten**

Bei Szucs, Klose et al. (2004) ergaben sich diskontiert Kosten von 10.102 € pro gewonnenem Lebensjahr. Bei Szucs (2000) errechneten sich 17.314 DM pro gewonnenem Lebensjahr, entsprechend 8.853 €.

### **Behandlung von Unsicherheiten**

Im Rahmen beider Publikationen wurden univariate Sensitivitätsanalysen in Hinblick auf die Parameter Medikamentenkosten sowie die Kosten der betrachteten Ereignisse durchgeführt.

In der Publikation von Szucs (2000) wurden als wesentliche Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen die Identifikation des Medikamentenpreises als bedeutendster

Einflussfaktor auf die Kosteneffektivität sowie die Zunahme der Kosteneffektivität bei Senkung des Diskontsatzes auf 3 % ermittelt.

Die univariate Sensitivitätsanalyse bei Szucs, Klose et al. (2004) zeigte den Einfluss der Parameter Medikamentenkosten, Kosten des Myokardinfarktes, Kosten des Schlaganfalls, Lebenserwartung und Diskontsatz auf die Kosteneffektivität der Therapie. Trotz deutlicher Schwankungen der Ergebnisse im Rahmen der Sensitivitätsanalysen lägen die vorliegenden Kosten-Effektivitäts-Werte weiterhin in einem als kosteneffektiv einzuschätzenden Bereich.

### **Diskussion und Schlussfolgerungen der Autoren**

In beiden Studien wurde geschlussfolgert, dass die Therapie mit dem eingesetzten Statin in den untersuchten Studienpopulationen als kosteneffektiv einzuschätzen sei.

### **Bemerkungen hinsichtlich Einschränkungen/Schwächen/Bias der Analyse**

Die Autoren wiesen in beiden Publikationen auf Schwächen hin. Diese wurden jeweils darin gesehen, dass Daten, die in England/Skandinavien bzw. Australien/Neuseeland erhoben worden sind, auf den deutschen Kontext übertragen wurden. Hierbei könne es Unterschiede in der Lebenserwartung sowie im Risikoprofil im Vergleich zu der Studienpopulation des Ursprungslandes geben.

Bei Szucs (2000) wurde als weitere Limitation die nicht mögliche Einbeziehung von Kosten der Behandlung von Nebenwirkungen angemerkt, da an dieser Stelle eine Bewertung der Ressourcenverbräuche nicht möglich gewesen sei.

Szucs, Klose et al. (2004) wertete als zusätzliche Schwäche der Veröffentlichung die nicht vorhandene Möglichkeit der Durchführung einer Kosten-Nutzwert-Analyse, da entsprechende Nutzwerte im primären Datensatz nicht erhoben worden seien.

### **Bemerkungen hinsichtlich der Generalisierbarkeit der Ergebnisse (externe Validität)**

Das primäre Ziel der Studien bestand in der Übertragung der Ergebnisse von LIPID und ASCOT-LLA auf den deutschen Kontext. Im Rahmen dieser Zielsetzung kamen beide Arbeitsgruppen zu dem Ergebnis, dass die Therapie mit den eingesetzten Statinen auch in vergleichbaren Studienpopulationen als kosteneffektiv einzuschätzen sei. Dementsprechend findet sich eine indirekte Aussage zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse ASCOT-LLA und LIPID auf den deutschen Kontext.

#### **5.4.2.4 Bewertung der Studienqualität**

In der folgenden Tabelle 12 und Tabelle 13 erfolgt im Einzelnen eine Bewertung der methodischen Qualität der in die ökonomische Analyse einbezogenen Studien. In der jeweiligen einer Studie zugeordneten Spalte ist der Punktwert bei jedem der 56 Kriterien für die Studie aufgelistet. Je nach Güte der Erfüllung eines Kriteriums wurden

0, ½ oder 1 Punkt vergeben. Das Kürzel „nr“ bedeutet, dass das entsprechende Kriterium für den Kontext der Studie nicht relevant ist. Bei Angabe eines „?“ ist eine eindeutige Beantwortung der Frage anhand der vorliegenden Publikationen nicht möglich.

#### 5.4.2.4.1 Einsatz von Statinen zur Primärprävention

Tabelle 12: Beurteilung der eingeschlossenen und mit Qualitätskatalog bewerteten Evaluationen zum Einsatz von Statinen in der Primärprävention anhand der Qualitätskriterien

Qualitätskriterien	Ebrahim et al. 1999	van Hout et al. 2001	Caro et al. (WOSCOPS)	Gotto et al. (AFCAPS)
<b>Fragestellung</b>				
1.	1	1	1	1
2.	1	1	½	½
<b>Evaluationsrahmen</b>				
3.	1	1	1	1
4.	1	1	1	1
5.	½	½	½	½
6.	½	½	½	½
7.	1	1	1	1
8.	1	1	1	½
9.	1	1	1	0
10.	½	½	1	0
<b>Analysemethoden und Modellierung</b>				
11.	½	½	0	½
12.	½	½	0	nr
13.	1	1	0	nr
14.	½	½	½	nr
<b>Gesundheitseffekte</b>				
15.	1	1	1	1

16.	1	1	1	1
17.	nr	1	½	½
18.	½	nr	nr	nr
19.	0	0	0	0
20.	nr	nr	nr	nr
21.	½	½	½	½
Kosten				
22.	1	1	½	½
23.	1	1	½	½
24.	1	½	½	½
25.	1	½	½	½
26.	½	½	½	½
27.	0	0	0	0
28.	1	1	1	1
29.	nr	nr	nr	nr
30.	1	0	0	1
Diskontierung				
31.	1	1	1	½
32.	1	0	1	1
33.	1	1	1	1
34.	1	0	0	0
Ergebnispräsentation				
35.	½	0	0	nr
36.	1	1	½	1
37.	0	0	0	nr
38.	1	1	1	Kosten- Konsequenzen- Studie
39.	1	1	1	1



40.	½	½	½	1
41.	0	½	½	0
Behandlung von Unsicherheiten				
42.	0	1	0	nr
43.	½	0	½	nr
44.	0	1	0	nr
45.	1	1	1	nr
46.	1	1	0	nr
47.	½	nr	nr	1
Diskussion				
48.	½	½	0	1
49.	1	1	0	0
50.	0	0	0	nr
51.	1	½	½	1
52.	½	1	0	0
53.	1	1	0	0
54.	1	½	0	0
Schlussfolgerungen				
55.	1	1	1	1
56.	1	1	1	1

Die Nummerierung der Bewertungskriterien entspricht der Fragenfolge des Qualitätskatalogs.

Durchgehend nicht erfüllt wurden die Kriterien bezüglich:

- der Bewertung von Gesundheitszuständen mit Präferenzen (Kriterium 19)
- der Angabe von Daten zu Produktivitätsausfallkosten (Kriterium 27)

Mangelhaft erfüllt wurden die Kriterien bezüglich:

- der schlüssigen Begründung von Vergleichstechniken (Kriterium 5)

Vollständig erfüllt wurden die Kriterien bezüglich:

- der präzisen Formulierung der Fragestellung (Kriterium 1)
- der Vollständigkeit der im Rahmen der Fragestellung verglichenen Technologien (Kriterium 4)
- der Berücksichtigung und Aufführung der relevanten Gesundheitszustände (Kriterium 15)
- der Angabe der Quellen für die Gesundheitseffektdaten (Kriterium 16)
- der Nennung der Währung (Kriterium 28)
- der Angabe der Diskontrate (Kriterium 33)

Die Publikation von Caro et al. zur Ökonomie von WOSCOPS zeigte eine Schwäche in der Beschreibung der Modellstruktur, die annähernd nicht vorhanden ist. Eine Beschreibung des Modells findet sich in der Publikation nicht, vielmehr wird auf den korrespondierenden Autor verwiesen, bei dem weitere Details zum Modell angefragt werden können. Auf die Kontaktierung des Autors und die Bitte um Übermittlung detaillierter Informationen zur Modellstruktur erfolgte keine Reaktion. Des Weiteren zeigten sich Defizite in der Beschreibung der Mengen- und Preisgerüste.

Der HTA von Ebrahim et al. zeigte Defizite in der Darstellung der Modellstruktur. Die Beschreibung der Modellstruktur erfolgte nicht, sondern es wurde auf eine Veröffentlichung<sup>80</sup> verwiesen, in der diese Beschreibung vorhanden sei. Es wurde versucht, diese Veröffentlichung zwecks Einblicks in die Modellstruktur zu beschaffen, was jedoch aufgrund einer nicht vorhandenen Publizität dieser Arbeit nicht gelang. Eine Kontaktierung des Autors erfolgte ebenfalls ergebnislos.

#### 5.4.2.4.2 Einsatz von Statinen zur Sekundärprävention

**Tabelle 13: Beurteilung der eingeschlossenen und mit Qualitätskatalog bewerteten Evaluationen zum Einsatz von Statinen in der Sekundärprävention anhand der Qualitätskriterien**

Qualitäts- kriterien	Ebrahim et al. 1999	van Hout et al. 2001	Glasziou et al. 2003 (LIPID)	Jönsson et al. 1999 (4S)	Scuffham et al. 2004 (LIPS)	Tsevat et al. 2001 (CARE)	Szucs 2000 (LIPID)	Szucs, Klose et al. 2004 (ASCOT)
-------------------------	---------------------------	-------------------------------	---------------------------------------	-----------------------------------	--------------------------------------	------------------------------------	--------------------------	--

<sup>80</sup> Pickin M, Payne JN, Haq IU, McCabe CJ, Ward SE, Jackson PR et al. Statin therapy/HMG-CoA reductase inhibitor treatment in the prevention or coronary heart disease. Sheffield: Trent Institute for Health Services Research, University of Leicester, Nottingham and Sheffield; 1996.

Fragestellung								
1.	1	1	1	1	1	1	1	1
2.	1	1	½	½	½	½	½	½
Evaluations- rahmen								
3.	1	1	1	1	1	1	1	1
4.	1	1	1	1	1	1	1	1
5.	½	½	½	½	½	½	½	½
6.	½	½	½	½	½	½	½	½
7.	1	1	1	1	1	1	1	1
8.	1	1	1	1	1	1	1	1
9.	1	1	1	1	1	1	1	1
10.	½	½	1	0	1	1	1	1
Analyse- methoden und Modellierung								
11.	½	½	1	1	1	1	0	0
12.	½	½	nr	nr	1	1	nr	nr
13.	1	1	nr	nr	½	½	nr	nr
14.	0	½	nr	nr	1	1	nr	nr
Gesundheits- effekte								
15.	1	1	1	1	1	1	1	1
16.	1	1	1	1	1	1	1	1
17.	Nr	1	½	½	½	½	½	½
18.	½	nr	nr	nr	nr	nr	nr	nr
19.	0	0	1	0	1	1	0	0
20.	nr	nr	1	nr	1	1	nr	nr
21.	½	½	½	½	½	½	½	½

Kosten								
22.	1	1	1	1	1	1	1	1
23.	1	1	1	1	1	1	1	1
24.	1	½	1	½	1	1	1	1
25.	1	½	1	½	1	1	1	1
26.	½	½	½	½	½	½	½	½
27.	0	0	0	0	0	0	0	0
28.	1	1	1	1	1	1	1	1
29.	nr	nr	nr	?	?	nr	nr	nr
30.	nr	0	?	½	1	?	1	?
Diskontierung								
31.	1	1	1	1	1	1	½	½
32.	1	0	1	1	1	1	0	0
33.	1	1	1	1	1	1	1	1
34.	1	0	1	0	1	0	0	1
Ergebnis- präsentation								
35.	½	0	nr	nr	0	0	nr	nr
36.	0	1	1	½	½	0	0	½
37.	0	0	0	½	1	0	0	1
38.	1	1	1	1	1	1	1	1
39.	1	1	1	1	0	0	1	1
40.	½	½	1	1	1	1	0	1
41.	0	½	1	½	0	0	1	1
Behandlung von Unsicherheiten								
42.	½	1	nr	1	1	1	½	½

43.	½	0	nr	0	1	0	0	0
44.	0.	1	nr	1	0	½	0	0
45.	1	1	nr	1	1	1	1	1
46.	1	1	nr	1	1	1	½	1
47.	½	nr	1	0	nr	nr	nr	nr
Diskussion								
48.	0	½	0	0	1	0	1	1
49.	1	1	½	0	1		0	0
50.	0	0	nr	nr	0	0	1	1
51.	1	½	0	0	1	0	1	1
52.	½	1	½	0	0	0	½	1
53.	1	1	0	0	0	0	0	0
54.	1	½	0	0	1	0	1	1
Schlussfolgerungen								
55.	1	1	1	1	1	1	1	1
56.	1	1	1	1	1	1	1	1

Die Nummerierung der Bewertungskriterien entspricht der Fragenfolge des Qualitätskatalogs.

Durchgehend nicht erfüllt wurden die Kriterien bezüglich:

- der Angabe von Daten zu Produktivitätsausfällen (Kriterium 27)

Mangelhaft erfüllt wurden die Kriterien bezüglich:

- der schlüssigen Begründung zur Auswahl der Vergleichstechnologie (Kriterium 5)
- der Belegung zur Evidenz von Gesundheitseffekten (Kriterium 21)

Vollständig erfüllt wurden die Kriterien bezüglich:

- der präzisen Formulierung der Fragestellung (Kriterium 1)
- der expliziten Nennung der gesundheitsökonomischen Evaluation (Kriterium 8)

- der Untersuchung sowohl von Kosten als auch Gesundheitseffekten (Kriterium 9)
- der Einbeziehung der relevanten Gesundheitszustände und deren eindeutiger Nennung sowie der Angabe der Quellen für die Gesundheitszustände (Kriterium 15 und 16)
- der Darstellung von Mengen sowie der Nennung von Quellen und Methoden zur Ermittlung (Kriterium 22 und 23)
- der Nennung der Währung (Kriterium 28)
- der Angabe für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvoller Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekten (Kriterium 38)

### **5.4.3 Qualitative Informationssynthese**

#### **5.4.3.1 Berücksichtigte Kostenkomponenten**

In Tabelle 14 werden die in den Studien jeweils berücksichtigten Kostenkomponenten angegeben. Kostenkomponenten, die bei der Berechnung der Kosten zwar berücksichtigt worden waren, wurden jedoch häufig nicht gesondert berichtet. Bei Kostenkomponenten, die berücksichtigt und gesondert berichtet wurden, ist im zugehörigen Feld „x“ eingetragen. Falls eine Kostenkomponente berücksichtigt wurde, aber nicht gesondert berichtet, ist in das zugehörige Feld „ns“ für „nicht spezifiziert“ eingetragen. Falls zwar der Ressourcenverbrauch, aber nicht die zugehörigen Kosten berichtet wurden, ist ebenfalls „ns“ eingetragen. Wurde eine Kostenkomponente nicht berücksichtigt, so ist „nb“ eingetragen. Falls unklar war, ob eine Kostenkomponente berücksichtigt worden war, ist ein „?“ eingetragen.

Alle Studien, die in die Informationssynthese eingeschlossen wurden, berücksichtigen die direkten medizinischen Kosten, wobei es deutliche Unterschiede in den verschiedenen einbezogenen Teilkosten zwischen den Studien gibt. Keine der Studien berücksichtigte direkte nicht-medizinische Kosten oder indirekte Kosten.

In allen Studien wurden die Kosten der Statin-Therapie aufgezeigt und berücksichtigt. Unterschiede zwischen den Studien fanden sich in der zusätzlichen Berücksichtigung von Kosten für die Therapieüberwachung der Statin-Einnahme wie z. B. Leberfunktionstests sowie der Einbeziehung von Kosten, die für eventuelle Therapie-nebenwirkungen entstanden sind. Die Kosten für das Therapie-Monitoring wurden in den Publikationen von Caro et al. sowie Gotto et al. berücksichtigt. Die Kosten für die Behandlungen wurden bei Gotto et al. einbezogen. Caro et al. gehen ebenfalls auf diese Kosten ein, kommen jedoch zu dem Ergebnis, dass sie aufgrund fehlender Nebenwirkungen gleich null zu setzen seien.

Ein Großteil der einbezogenen Kosten entstand bei Hospitalisierungen aufgrund eingetretener kardialer und kardiovaskulärer Ereignisse. Die Kosten für

Hospitalisierungen wurden in allen Studien berücksichtigt. Es gab hierbei jedoch Unterschiede in den Ursachen für Hospitalisierungen, die eingerechnet wurden, sowie in dem Detaillierungsgrad der berichteten Ursachen und Kosten von Hospitalisierungen. Bei Caro et al. wurden den relevanten kardialen und kardiovaskulären Ereignissen jeweils Kostenschätzungen zugeordnet, die im Rahmen des ersten Krankenhausaufenthaltes aufgrund der zugrunde liegenden Diagnose anfielen. Gotto et al. sowie Tsevat et al. bezogen den kardialen und kardiovaskulären Ereignissen zugeordnete Kosten von DRGs in die Analyse ein. Glasziou et al. berücksichtigten darüber hinaus auch Kosten aufgrund von Krankenhausaufenthalten nicht kardialer Ursache.

In drei Studien zur Sekundärprävention wurden Kosten für ambulante Arztkontakte der Patienten berücksichtigt von Glasziou et al., Jönsson et al. und Scuffham et al. Bei Tsevat et al., Szucs (2000) sowie Szucs, Klose et al. (2004) gingen diese Kosten nicht in die Analyse ein. Glasziou et al. bezogen darüber hinaus Kosten für die Nutzung von Pflegeeinrichtungen nach aufgetretenen Ereignissen ein.

Die Kosten für sonstige verabreichte Medikamente sind in die Gesamtkosten bei Glasziou et al., Scuffham et al. und Tsevat et al. eingegangen. Glasziou et al. berücksichtigten hierbei Medikationen für sämtliche auch nicht kardiale und kardiovaskuläre Indikationen, während Scuffham et al. lediglich die Kosten für weitere Cholesterin-senkende Medikamente und Tsevat et al. für kardiale Medikationen einbezogen.

Tabelle 14: Berücksichtigte Kostenkomponenten

	WOSCOPS Caro et al. 1997 <sup>81</sup>	AFCAPS Gotto et al. 2000 <sup>82</sup>	LIPID Glasziou et al. 2002	4S Jönsson et al. 1999	LIPS Scuffham et al. 2004	CARE Tsevat et al. 2001	LIPID Szucs et al. 2000	ASCOT Szucs et al. 2004
Kosten der eingesetzten Technologie								
Statin-Therapie	x	x	x	x	x	x	x	x
Therapieüberwachung	x	x	nb	nb	nb	nb	nb	nb
Behandlung von Nebenwirkungen	nb	x	nb	nb	nb	nb	nb	nb
Berücksichtigte Ereignisse/ Hospitalisierungen								
Nicht-tödlicher Myokardinfarkt	x		ns		ns		ns	ns

<sup>81</sup> Einschätzung der Kosten für die Behandlung des eingetretenen Ereignisses während des ersten Krankenhausaufenthalts

<sup>82</sup> Berücksichtigung über Häufigkeit und Kosten pro Fall der zutreffenden DRG

Stummer Myokardinfarkt	x		ns		ns		ns	ns
Tödlicher Myokardinfarkt	x		ns		ns		ns	ns
Angina pectoris	x		x <sup>83</sup>					
Nicht-tödlicher Schlaganfall	x		ns				ns	ns
Tödlicher Schlaganfall	x		ns				ns	ns
TIA	x		?					
Weitere Erkrankungen des Herzkreislaufsystems			x					
Nicht kardiovaskuläre Kosten	nb	nb	x					
Koronare Bypass-OP	x		x		x		x	x
PTCA	x		?		x (PCI) ?		x	x
Angiographie	x		?				nb	nb
Angioplastie			x				nb	nb
Kosten für ambulante Kontakte			x	x	x <sup>84</sup>	nb	nb	nb
Kosten für Pflegeeinrichtungen			x	?	nb	nb	nb	nb
Sonstige Medikamente	?		x		x <sup>85</sup>	x <sup>86</sup>	nb	nb

<sup>83</sup> Instabile Angina pectoris

<sup>84</sup> unterschieden wurde hierbei in Kosten für Kontrolluntersuchungen durch den Thoraxchirurgen bzw. den Kardiologen sowie Besuche beim Hausarzt und Hausbesuche durch den Hausarzt.

<sup>85</sup> bezieht sich lediglich auf Kosten für andere Cholesterin-senkende Medikamente

<sup>86</sup> kardiale Medikationen fanden Berücksichtigung.



Direkte nicht-medizinische Kosten	nb	nb	nb	nb	nb	nb	nb	nb
Indirekte Kosten	nb	nb	nb	nb	nb	nb	nb	nb

x=berücksichtigt und gesondert berichtet nb= nicht berücksichtigt nr= nicht relevant ns= nicht spezifiziert ?= unklar

#### 5.4.3.2 Kosten des Einsatzes von Statinen in der Primärprävention

In Tabelle 15 bis Tabelle 17 werden eine Übersicht über die aggregierten Kosten der medikamentösen Therapie mit Statinen zur Primärprävention kardialer und kardiovaskulärer Ereignisse gegeben sowie die Kosten auftretender Ereignisse dargestellt. Dabei werden die Werte in Tabelle 15 und in Tabelle 16 diskontiert in der Originalwährung angegeben, in Tabelle 17 wurden die Kostendaten mittels Kaufkraftparitäten in Euro umgerechnet und entsprechend des Verbraucherpreisindex für Dezember 2004 inflationsbereinigt. Im Folgenden wurden die währungskonvertierten und inflationsbereinigten Werte verwendet.

In den beiden eingeschlossenen Studien zur Primärprävention, der Kosten-Konsequenzen-Studie zu AFCAPS/TextCAPS von Gotto et al. sowie der Kosten-Effektivitäts-Studie von Caro et al. auf Grundlage der medizinischen Ergebnisse aus WOSCOPS, finden sich jeweils nur sehr wenig detaillierte Angaben zu den verursachten direkten medizinischen Kosten.

Caro et al. beziehen im Rahmen des von ihnen verwendeten Modells die Kosten auf eine fiktive Patientenpopulation von 10.000 Personen. Die Medikamentenkosten wurden aggregiert berichtet für diese Population bezogen auf den gesamten Studienzeitraum von 5 Jahren. Die Medikamentenkosten betragen undiskontiert 23.340.984 £ einschließlich der Ausgaben für die Therapie-Überwachung und die Behandlung von Nebenwirkungen, wobei lediglich die Kosten pro Tablette (40 mg) einzeln mit 1,66 £ angegeben wurden. Die Einsparungen aufgrund von verhinderten kardialen und kardiovaskulären Ereignissen werden undiskontiert mit 529.214 £ beziffert, was zu Netto-Kosten der Therapie von 22.811.769 £ führt. Obwohl eine tabellarische Darstellung der angenommenen Kosten pro spezifischem eingetretenen Ereignis aufgeführt ist, lässt sich nicht nachvollziehen, wie die Autoren die angegebenen Einsparungen errechnet haben, da keine detaillierten Angaben zu den Ereignissen in der Statin- und Placebo-Gruppe aufgeführt wurden. Diskontiert werden 19.973.401 £ als Kosten der Therapie für 10.000 Patienten bezogen auf 5 Jahre angegeben, demnach 1.997 £ pro Patient. Eine Angabe der inflationsbereinigten und währungskonvertierten Brutto-Kosten ist für die Untersuchung von Caro et al. nicht möglich, da die entsprechenden Umrechnungen jeweils von den auf das Basisjahr bezogenen diskontierten Originalangaben der Studie berechnet worden sind, die für die Brutto-Kosten bei Caro et al. nicht angegeben waren.

Bei Gotto et al. wurden diskontierte Kosten pro Patient für den Studienzeitraum von 5,2 Jahren angegeben. Die Medikamentenkosten betragen hier 4.417 \$ (2,46 \$ pro Tag). Zusätzlich wurden die Kosten für die Therapie-Überwachung differenziert mit 237 \$ pro Patient sowie die Kosten für die Behandlung von Nebenwirkungen mit 1,25 \$ beziffert.

Insgesamt wurden die diskontierten Kosten der Statin-Therapie mit 4.654 \$ angegeben. Als eingesparte Kosten aufgrund der Prävention kardialer und kardiovaskulärer Ereignisse werden 524 \$ pro Patient angelistet. Auch bei Gotto et al. ist trotz der Angabe von Häufigkeiten von diagnostischen und therapeutischen Maßnahmen in den Behandlungsgruppen, der Angabe der Häufigkeit und Dauer von Krankenhausaufenthalten sowie der Auflistung der berücksichtigten DRGs das Ergebnis rechnerisch nicht genau nachverfolgbar. Währungskonvertiert und inflationsbereinigt auf den Stand von Dezember 2004 ergeben sich Brutto-Kosten von 5.147 € pro Patient über einen Zeitraum von 5,2 Jahren, was Brutto-Kosten pro Patient und Jahr von 990 € entspricht. Die entsprechenden Netto-Kosten der Therapie mit Lovastatin betragen 4.567 € für den Studienzeitraum von 5,2 Jahren, was Netto-Kosten von 878 € pro Patient pro Jahr entspricht.

Tabelle 15: Berücksichtigte direkte medizinische Kosten, Originalwährung, undiskontiert (Primärprävention)

	Caro et al.		Gotto et al. <sup>87</sup>	
	pro Patient		pro Patient	
Eingesetzte Substanz	Pravastatin	Placebo	Lovastatin	Placebo
Währung (Basisjahr)	£ (1996)		\$ (1998)	
Direkte medizinische Kosten				
Medikamentenkosten	2.334		k. A.	
Therapieüberwachung	(ohne Behandlung von Nebenwirkungen) für 5 Jahre		k. A.	
Behandlung von Nebenwirkungen			k. A.	
Kosten eingetretener Ereignisse		-52,92 für 5 Jahre		
Kardiovaskuläre health care costs	ns		k. A.	k. A.
Brutto-Kosten	2.334 für 5 Jahre; 467 pro Jahr			
Netto-Kosten	2.281 für 5 Jahre; 452 pro Jahr			

<sup>87</sup> alle Werte sind nur in diskontierter Form angegeben.

Tabelle 16: Berücksichtigte direkte medizinische Kosten, Originalwährung, diskontiert (Primärprävention)

	Caro et al.		Gotto et al.	
	Primärprävention			
	pro Patient		pro Patient	
Eingesetzte Substanz	Pravastatin	Placebo	Lovastatin	Placebo
Währung (Basisjahr)	£ (1996)		\$ (1998)	
Direkte medizinische Kosten				
Medikamentenkosten			4.417 (2,6 pro Tag)	
Therapieüberwachung			236	
Behandlung von Nebenwirkungen			1,13	
Kosten eingetretener Ereignisse				
Kardiovaskuläre health care costs	ns		1.407	1.931
Brutto-Kosten			4.654 für 5,2 Jahre; 895 pro Jahr	
Netto-Kosten	1997 für 5 Jahre; 399 pro Jahr		4.130 für 5,2 Jahre; 794 pro Jahr	

Tabelle 17: Berücksichtigte direkte medizinische Kosten in €2004, diskontiert, währungskonvertiert und inflationsbereinigt (Primärprävention)

	Caro et al.		Gotto et al.	
	pro Patient		pro Patient	
Eingesetzte Substanz	Pravastatin	Placebo	Lovastatin	Placebo
Währung (Basisjahr)	£ (1996)		\$ (1998)	
Direkte medizinische Kosten				
Medikamentenkosten			4.884	
Therapieüberwachung			262	
Behandlung von Nebenwirkungen			1,25	
Kosten eingetretener Ereignisse				
Kardiovaskuläre health care costs	ns		1.556	2.135
Brutto-Kosten			5.147 für 5,2 Jahre; 990 pro Jahr	
Netto-Kosten	3.613 für 5 Jahre; 723 pro Jahr		4.567 für 5,2 Jahre; 878 pro Jahr	

### 5.4.3.3 Kosten des Einsatzes von Statinen in der Sekundärprävention

In den Tabellen 18 bis 20 wird eine Übersicht über die aggregierten Kosten der medikamentösen Therapie mit Statinen zur Sekundärprävention kardialer und kardiovaskulärer Ereignisse gegeben sowie die Kosten aufgetretener Ereignisse dargestellt. Dabei werden die Werte in Tabelle 18 in der Originalwährung undiskontiert und in Tabelle 19 in der Originalwährung diskontiert angegeben, in Tabelle 20 wurden die Kostendaten mittels Kaufkraftparitäten in Euro umgerechnet und entsprechend des Verbraucherpreisindex für Dezember 2004 inflationsbereinigt. Im Folgenden wurden die währungskonvertierten und inflationsbereinigten Werte verwendet.

Bei Glasziou et al. werden Gesamtkosten von undiskontiert 95.611.388 \$A in der Statin- und 80.787.768 \$A in der Placebo-Gruppe für alle Studienteilnehmer über die gesamte Behandlungszeit angegeben, was Netto-Kosten von 14.823.620 \$A entspricht. Berechnet auf die Behandlung pro Person und Jahr ergibt dies Brutto-Kosten in der Interventionsgruppe von 3.483 \$A und 2.957 \$A in der Placebo-Gruppe. Die Netto-Kosten berechnen sich mit 529 \$A pro Patient und Jahr. Da eine Angabe der Brutto- und Netto-Kosten in diskontierter Form nicht gegeben ist, ist eine Berechnung der währungskonvertierten und inflationsbereinigten Kosten nicht möglich. Jönsson et al. geben die diskontierten Brutto-Kosten in der Statin-Gruppe mit 8.083.039 £ für 3.639 Patienten sowie in der Placebo-Gruppe mit 5.150.000 £ für 2.317 Patienten über den Studienzeitraum von 5,5 Jahren an. Die Netto-Kosten belaufen sich auf gesamt 2.933.039 £. Dies entspricht Kosten pro Patient und Jahr von 241 £. Scuffham et al. beschreiben im Rahmen ihrer Analyse von LIPS diskontierte Brutto-Kosten von 5.163 € pro Patient in der Fluvastatin und 4.739 € pro Patient in der Placebo-Gruppe über den in der Modellierung gewählten Zeithorizont von 10 Jahren. Entsprechend ergeben sich Netto-Kosten von 42 € pro Patient pro Jahr. Bei Tsevat et al. belaufen sich die Brutto-Kosten in der Statin-Gruppe in diskontierter Form abhängig von dem in der Modellierung gewählten Modell zwischen 48.734 \$ und 54.359 \$ in der Interventions- und 37.224 \$ und 42.223 \$ in der Placebo-Gruppe. Die Netto-Kosten belaufen sich diskontiert auf 10.954 \$ bis 12.571 \$.

Währungskonvertierte und inflationsbereinigte Angaben lassen sich lediglich bei Jönsson et al., Scuffham et al. sowie Tsevat et al. berechnen, die in ihren Arbeiten jeweils Daten zu den in Hinblick auf das jeweilige Basisjahr diskontierten Brutto- und/oder Netto-Kosten gemacht haben. Bei Glasziou et al. fehlen die diskontierten Kostenangaben, mittels derer die Berechnung durchgeführt wird. Die währungskonvertierten Netto-Kosten der Statin-Therapie liegen bei Jönsson et al. bei gesamt 5.481.337 €, entsprechend 2.468 € pro Patient über den gesamten Zeitraum und 450 € pro Patient und Jahr. Die Netto-Kosten der Therapie mit Fluvastatin belaufen sich bei Scuffham et al. in währungskonvertierter und inflationsbereinigter Form auf 438 € pro Patient für einen Zeitraum von 10 Jahren und entsprechen 44 € pro Patient und Jahr. Bei Tsevat et al. lagen die Netto-Kosten abhängig vom verwendeten Modell zwischen 12.405 € und 14.236 €.

In den Untersuchungen von Szucs et al. zu LIPID und ASCOT-LLA werden bei Szucs (2000) zu LIPID Netto-Kosten von undiskontiert 8.400.000 DM für die Behandlung von

1.000 Patienten über 6 Jahre angenommen. Dies entspricht Netto-Kosten von 1.400 DM pro Patient pro Jahr. Die Angabe der Brutto-Kosten findet sich in der Arbeit nicht. In der von Szucs, Klose et al. (2004) durchgeführten Untersuchung zu ASCOT-LLA werden undiskontiert Brutto-Kosten in der Statin-Gruppen von 2.398.589 € und in der Placebo-Gruppe von 1.303.469 € für 1.000 Patienten über einen Behandlungszeitraum von 3,3 Jahren angegeben. Die Netto-Kosten belaufen sich damit insgesamt auf 1.005.987 €, entsprechend 305 € pro Patient und Jahr.

Tabelle 18: Berücksichtigte direkte medizinische Kosten, Originalwährung, Originalangabe (bezogen auf ein Jahr)

	Glasziou et al. 2003 (LIPID)		Jönsson et al. 1999 (4S)		Scuffham et al. 2004 <sup>88</sup> (LIPS)		Tsevat et al. 2001 <sup>89</sup> (CARE)	
Eingesetzte Substanz	Pravastatin	Placebo	Simvastatin	Placebo	Fluvastatin	Placebo	Pravastatin	Placebo
Währung	\$A		£		€		\$	
Bezugsjahr	1998		1995		2002		1998	
Direkte medizinische Kosten			Ns					
Medikamentenkosten Statin	22.166.895 (808)		1,19 pro Patient pro Tag					
Therapieüberwachung	nb	nb	nb					
Behandlung von Nebenwirkungen	nb	nb	nb					
Medikamentenkosten nicht-Statin	10.407.729 (379)	12.007.273 (438)	nb					
Hospitalisierungen	40.132.270 (1.462)	46.279.131 (1.690)	3.870.000 (317)	5.730.000 (489)				
Kosten für ambulante	17.109.639	16.871.056	nb					

<sup>88</sup> Eine entsprechende Angabe ist nicht möglich, da die Kosten nur in diskontierter Form angegeben sind.

<sup>89</sup> Eine entsprechende Angabe ist nicht möglich, da die Kosten nur in diskontierter Form angegeben sind.



**Health Technology Assessment**

Kontakte	(623)	(616)						
Kosten für diagnostische Tests	5.011.405 (183)	4.940.859 (180)	nb					
Kosten für Pflegeeinrichtungen	783.450 (29)	689.449 (25)	nb					
Brutto-Kosten	95.611.388 (3.483)	80.787.768 (2.957)						
Netto-Kosten	14.823.620 (529)							

Fortsetzung Tabelle 18

	Szucs 2000 (LIPID)		Szucs et al. 2004 (ASCOT)	
Eingesetzte Substanz	Pravastatin	Placebo	Atorvastatin	Placebo
Währung	DM		€	
Bezugsjahr	1999 <sup>90</sup>		2003 <sup>91</sup>	
Direkte medizinische Kosten				
Medikamentenkosten Statin	10.200.000		1.398.063 für 1.000 P. über 3,3 Jahre	
Therapieüberwachung	nb	nb	nb	nb
Behandlung von Nebenwirkungen	nb	nb	nb	nb
Behandlungskosten für eingetretene Ereignisse	1.834.000		911.393	1.303.469
Medikamentenkosten nicht-Statin	nb		nb	

<sup>90</sup> Aufgrund einer fehlenden Angabe zum Basisjahr wurde der Dezember des Jahres vor der Veröffentlichung als Basisjahr angenommen.

<sup>91</sup> Aufgrund einer fehlenden Angabe zum Basisjahr wurde der Dezember des Jahres vor der Veröffentlichung als Basisjahr angenommen.

Health Technology Assessment

Hospitalisierungen	ns		ns	
Kosten für ambulante Kontakte	ns		nb	
Kosten für diagnostische Tests	ns		nb	
Kosten für Pflegeeinrichtungen	ns		nb	
Brutto-Kosten			2.398.589 für 1.000 P. über 3,3 Jahre	1.303.469 für 1.000 P. über 3,3 Jahre
Netto-Kosten	8.400.000 für 1.000 P. über 6 Jahre (1400)		1.005.987 für 1.000 P. über 3,3 Jahre (305)	

Tabelle 19: Berücksichtigte direkte medizinische Kosten, Originalwährung, Originalangabe, diskontiert (bezogen auf ein Jahr)

	Glasziou et al. 2003 <sup>92</sup> (LIPID)		Jönsson et al. 1999 (4S)		Scuffham et al. 2004 (LIPS)		Tsevat et al. 2001 (CARE)	
Eingesetzte Substanz	Pravastatin	Placebo	Simvastatin	Placebo	Fluvastatin	Placebo	Pravastatin	Placebo
Währung	\$A		(SEK), £		(£), €		\$	
Bezugsjahr	1998		1995		2002			
Direkte medizinische Kosten			ns		ns		ns	
Medikamentenkosten Statin			4.573.039 2.059 pro Patient über 5,5 Jahre					
Therapieüberwachung			nb					
Behandlung von Nebenwirkungen			nb		ns		ns	
Medikamentenkosten nicht-Statin			nb					
Hospitalisierungen			3.510.000 1580 pro P. (287)	5.150.000 2318 pro P. (421)				

<sup>92</sup> Eine entsprechende Angabe ist nicht möglich, da die Angabe der Kosten in differenzierter Form lediglich undiskontiert vorliegt.

Health Technology Assessment

Kosten für ambulante Kontakte			nb		ns			
Kosten für diagnostische Tests			nb					
Kosten für Pflegeeinrichtungen			nb					
Brutto-Kosten			8.083.039 3639 pro P. für 5,5 Jahre (662)	5.150.000 2317 pro P. für 5,5 Jahre (421)	5163 pro P. für 10 Jahre (516)	4739 pro P. für 10 Jahre (474)	abh. vom verwendeten Modell: M1: 53.177 M2: 54.359 R1: 48.734 R2: 49.087	abh. vom verwendeten Modell: M1: 42.223 M2: 41.788 R1: 37.435 R2: 37.224
Netto-Kosten			2.933.039 1320 pro P. (241)		424 pro P. für 10 Jahre (42)		M1: 10.954 M2: 12.571 R1: 11.510 R2: 11.863	

Fortsetzung Tabelle 19

	Szucs 2000 (LIPID)		Szucs et al. 2004 (ASCOT)	
Eingesetzte Substanz	Pravastatin	Placebo	Atorvastatin	Placebo
Währung	DM		€	
Bezugsjahr	1999		2003	
Direkte medizinische Kosten			ns	
Medikamentenkosten Statin	nb			
Therapieüberwachung	nb		nb	
Behandlung von Nebenwirkungen	nb		nb	
Medikamentenkosten nicht-Statin	nb		nb	
Hospitalisierungen	nb			
Kosten für ambulante Kontakte	ns			
Kosten für diagnostische Tests	ns			
Kosten für Pflegeeinrichtungen	ns		nb	

Health Technology Assessment

---

Brutto-Kosten	ns			
Netto-Kosten	nb		856.383 für 1000 Patienten über 3,3 Jahre	

Tabelle 20: Berücksichtigte direkte medizinische Kosten in €2004, währungskonvertiert und inflationsbereinigt (Sekundärprävention)

	Glasziou et al. 2003 (LIPID)		Jönsson et al. 1999 (4S)		Scuffham et al. 2004 (LIPS)		Tsevat et al. 2001 (CARE)	
Eingesetzte Substanz	Pravastatin	Placebo	Simvastatin	Placebo	Fluvastatin	Placebo	Pravastatin	Placebo
Währung	€		€		€		€	
Bezugsjahr	Dez. 2004		Dez. 2004		Dez. 2004		Dez. 2004	
Direkte medizinische Kosten			ns		ns		ns	
Medikamentenkosten Statin			8.546.408 3.848 pro Patient über 5,5 Jahre					
Therapieüberwachung			nb					
Behandlung von Nebenwirkungen			nb		ns		ns	
Medikamentenkosten nicht-Statin			nb					
Hospitalisierungen			6.559.998 2954 pro P. für 5,5 Jahre (537)	9.625.069 4330 pro P. für 5,5 Jahre (787)				



Health Technology Assessment

Kosten für ambulante Kontakte			nb		ns			
Kosten für diagnostische Tests			nb					
Kosten für Pflegeeinrichtungen			nb					
Brutto-Kosten			15.106.406 6.802 pro P. (1237)	9625.069 4.330 pro P. (787)	5.327 pro P. für 10 Jahre (533)	4.889 pro P. für 10 Jahre (489)	abh. Vom verwendeten Modell: M1: 60.219 M2: 61.557 R1: 55.186 R2: 55.587	abh. vom verwendeten Modell: M1: 47.814 M2: 47.321 R1: 42.392 R2: 42.153
Netto-Kosten			5.481.337 2.468 pro P. (450)		438 pro P. für 10 Jahre (44)		M1: 12.405 M2: 14.236 R1: 13.034 R2: 13.434	

Fortsetzung Tabelle 20

	Szucs 2000 (LIPID)		Szucs et al. 2004 (ASCOT)	
Eingesetzte Substanz	Pravastatin	Placebo	Atorvastatin	Placebo
Währung	€		€	
Bezugsjahr	Dez. 2004		Dez. 2004	
Direkte medizinische Kosten			ns	
Medikamentenkosten Statin				
Therapieüberwachung			nb	
Behandlung von Nebenwirkungen			nb	
Medikamentenkosten nicht-Statin			nb	
Hospitalisierungen				
Kosten für ambulante Kontakte				
Kosten für diagnostische Tests				
Kosten für Pflegeeinrichtungen				

Health Technology Assessment

---

Brutto-Kosten				
Netto-Kosten	nicht berechenbar, da keine diskontierten Kosten vorliegen		874.309	

#### 5.4.4 Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relationen bei Studien zur Therapie der Hypercholesterinämie mit Statinen

In den Tabelle 21 und 22 sind Kosten, medizinische Effekte und die inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Relationen für gesundheitsökonomische Studien zur Therapie der Hypercholesterinämie zur Prävention kardialer und kardiovaskulärer Ereignisse dargestellt. In Tabelle 21 sind die Daten in der Originalwährung, in Tabelle 22 währungskonvertiert und inflationsbereinigt in € für Dezember 2004 angegeben. Im Folgenden wurden die währungskonvertierten und inflationsbereinigten Angaben aus den jeweiligen Publikationen übernommen. Bei der Aussage, ob eine Intervention als kosteneffektiv bewertet wird, ist die Definition eines Schwellenwertes erforderlich. In den USA wird diese Schwelle bei 50.000-100.000 \$ pro QALY von Autoren von Kosten-Effektivitäts-Analysen angegeben. Für Großbritannien sinkt die Wahrscheinlichkeit einer Kostenerstattung durch den National Health Service etwa jenseits der 30.000 £ (ca. 46.000 €) pro QALY und in Deutschland werden keine definierten Kosten-Effektivitäts-Relationen als Entscheidungskriterium für die Aufnahme in den Leistungskatalog herangezogen.

Bei sieben Studien wurden Kosten-Effektivitäts-Relationen mit klinischen Effektmaßen gebildet. Dabei wurden in sechs Publikationen gewonnene Lebensjahre als Effektmaß gewählt (Caro et al., Glasziou et al., Jönsson et al., Scuffham et al., Szucs (2000), Szucs et al. (2004)). Bei zwei Studien wurden QALYs als allgemeines, nicht krankheitsspezifisches Effektmaß in der Kosten-Effektivitäts-Relation verwendet (Scuffham et al., Tsevat et al.).

Die inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation (IKER) pro gewonnenem Lebensjahr betrug währungskonvertiert in € und inflationsbereinigt auf Dezember 2004 in der Publikation zur Primärprävention von kardialen und kardiovaskulären Ereignissen mittels Therapie mit Statinen bei Caro et al. 37.013 €. Im Rahmen der Studien zur Sekundärprävention lagen die IKERs bei 9.233 € für Glasziou et al., bei 10.283 € für Jönsson et al., bei 4.490 € bei Scuffham et al., bei 9.585 € für Szucs (2000) und bei 10.313 € für Szucs et al. (2004).

Die Kosten-Nutzwert-Analyse von Scuffham et al. ergab eine IKER von 4.671 € pro QALY. Im Rahmen dieser Modellierung wurde für die Analyse ein Zehnjahres-Horizont gewählt. Dieser Zeithorizont wurde mittels Durchführung von Sensitivitätsanalysen variiert, wodurch sich eine IKER von 27.232 € pro QALY bei Eingrenzung des Zeithorizontes auf 5 Jahre ergab. Bei Ausdehnung des Zeithorizontes auf 25 Jahre dominierte die Fluvastatin-Gabe die Strategie der Placebo-Gabe. Einen weiteren starken Effekt zeigte die Reduktion der Wahrscheinlichkeit für den Tod kardialer Ursache in der Fluvastatin-Gruppe. Bei Reduktion dieser Wahrscheinlichkeit um eine Standardabweichung wurde die IKER auf 3.838 € pro QALY gesenkt, bei Erhöhung um eine Standardabweichung stieg die IKER auf 5.520 € pro QALY. Die Kosten für eine PTCA, einen akuten Myokardinfarkt und eine Bypass-Operation sowie die Nutzwerte bei Zustand nach akutem Myokardinfarkt und koronarer Bypass-Operation genauso wie die negativen Nutzenwerte für die PTCA, den akuten Myokardinfarkt und die

Bypass-Operation hatten nur relativ geringe Effekte auf die Ergebnisse. Demgegenüber stellte der negative Nutzenwert des Zustandes nach PTCA einen bedeutenden Faktor dar.

Bei Tsevat et al. ergaben sich abhängig von dem gewählten Modell IKERs von 18.119 €, 24.913 €, 35.105 € und 36.238 € pro QALY. Bei Tsevat et al. wurden zwei verschiedene Modelle verwendet. Zum einen kam ein Mortalitäts-Modell zum Einsatz. In dieses Modell sind die Daten zur Gesamtmortalität der Therapie mit Pravastatin aus den Jahren 1 bis 6 für die Interventions- und Kontrollgruppe eingegangen. In das verwendete Markov-Modell wurden Daten zur altersspezifischen nicht-kardialen Mortalität aus US-amerikanischen Sterbetafeln sowie altersspezifischen kardialen Mortalitätsraten aus einem Präventions-Modell zur koronaren Herzkrankheit mit Anpassung an die Patientenpopulation von CARE aufgenommen. Das Mortalitäts-Modell fand in zwei Variationen Anwendung. Im Rahmen des Mortalitäts-Modells 1 wurden die in CARE ermittelten Daten zur kardialen und nicht-kardialen Mortalität einbezogen, wobei sich eine geringere Gesamtmortalität in der Pravastatin-Gruppe zeigte. Die Berechnung ergab eine Kosten-Nutzwert-Relation von 35.105 € pro QALY. In einer zweiten Variation des Mortalitäts-Modells wurde eine gleiche Häufigkeit der nicht-kardialen Mortalität in der Interventions- und Placebo-Gruppe angenommen, was zu einer IKER von 18.119 € pro QALY führte. Beim zweiten verwendeten Modell handelte es sich um ein Ereignis-Modell, in das tödliche und nicht-tödliche Ereignisse im Rahmen von CARE einbezogen wurden. Auch hier wurde das Modell in zwei verschiedenen Variationen eingesetzt, zum einen unter Eingang der in CARE ermittelten Daten zur Mortalität nicht-kardialer Ursache, was eine IKER von 36.238 € pro QALY ergab, zum anderen unter Annahme einer gleichen Rate nicht-kardialer Mortalität, was zu einer IKER von 24.913 € führte.

In Rahmen von Sensitivitätsanalysen wurde von Tsevat et al. die Annahme des Langzeit-Benefit der Therapie mit Pravastatin variiert. Während im Mortalitäts-Modell 1 ein Langzeiteffekt von 9 % angenommen wurde, wurde dieser in Anlehnung an den in LIPID gefundenen Überlebensvorteil von 22 % adaptiert, wobei eine IKER von 15.854 € pro QALY ermittelt wurde.

Bei Tsevat et al. wurden Subgruppenanalysen zur Kosten-Nutzwert-Analyse durchgeführt. Bei CARE zeigte sich eine etwas höhere Effektivität der Therapie bei Frauen gegenüber Männern. Aufgrund jedoch nur geringfügiger Unterschiede im Überleben der Patienten zeigte sich eine bessere Kosten-Nutzwert-Relation nur in Ereignis-Modell 1 mit einer IKER von 41.900 € pro QALY bei Männern gegenüber 19.251 € pro QALY bei Frauen. Des Weiteren wurde eine Subgruppenanalyse bei Patienten über 60 Jahren im Vergleich zu unter 60 Jahren durchgeführt. Hier zeigte sich eine IKER von 10.305-13.589 € pro QALY für Patienten  $\geq$  60 Jahren. Bei Patienten unter 60 Jahren lag aufgrund höherer angenommener Mortalitätsraten in der Pravastatin-Gruppe keine Kosteneffektivität vor.

Tabelle 21: Kosten, medizinischer Nutzen und inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation, Originalwährung, diskontiert bezogen auf das gewählte Basisjahr der Studie

Autor/Jahr/ Währung	Studientyp	Eingeschlossene Kosten	Kosten absolut (Brutto-Kosten) und inkrementell (Netto-Kosten)	Medizinischer Nutzen absolut (Brutto-Nutzen) und inkrementell (Netto-Nutzen)	Inkrementelle Kosten- Effektivitäts-Relation
Caro et al. (1996; £)	KEA	Ressourcenverbrauch bei WOSCOPS; direkte medizinische Kosten; Bewertung mit Kosten aus Großbritannien	Netto-Kosten von 19.973.401 £ für 10.000 Patienten für 5 Jahre; entsprechend 399 £ pro Patient pro Jahr	k. A. des diskontierten medizinischen Nutzens	IKER: 20.375 £/ gewonnenem Lebensjahr kosteneffektiv relevant für deutschen Kontext
Gotto et al. (1996; \$)	Kosten- studie	Ressourcenverbrauch bei AFCAPS; direkte medizinische Kosten	Brutto-Kosten 4.654 \$ pro Patient für 5,2 Jahre; Netto-Kosten 4.130 \$ pro Patient für 5,2 Jahre; entsprechend Netto-Kosten 794 \$ pro Patient pro Jahr	nicht aggregiert angegeben	nb
Glasziou et al. (1998; \$A)	KEA	Ressourcenverbrauch bei LIPID; direkte medizinische Kosten	k. A. der diskontierten Brutto- Kosten Netto-Kosten 2.943 \$A pro Patient für 6 Jahre; entsprechend 491 \$A pro Patient pro Jahr	3% absolute Reduktion der Gesamtmortalität in Statingruppe vs. Placebo durchschnittlich 3 zusätzliche Lebensjahre pro zusätzlich überlebendem in Statingruppe bezogen auf Studienzeitraum von 6 Jahren	IKER: 10.938 \$A /gewonnenem Lebensjahr kosteneffektiv relevant für deutschen Kontext

Autor/Jahr/ Währung	Studientyp	Eingeschlossene Kosten	Kosten absolut (Brutto-Kosten) und inkrementell (Netto-Kosten)	Medizinischer Nutzen absolut (Brutto-Nutzen) und inkrementell (Netto-Nutzen)	Inkrementelle Kosten- Effektivitäts-Relation
Jönsson et al. (1995; £)	KEA	Ressourcenverbrauch bei 4S; direkte medizinische Kosten	Inkrementelle Kosten pro Patient 1.321 £ <sup>93</sup>	0,240 gewonnene Lebensjahre pro Patient über 5,5 Jahre (diskontiert)	IKER 5.502 £/diskontiertem gewonnenen Lebensjahr
Scuffham et al. (2002; €)	KNA/ KEA	Ressourcenverbrauch bei LIPS; direkte medizinische Kosten	Brutto-Kosten 3.658 £ pro Patient für 10 Jahre; Netto-Kosten 300 £ pro Patient für 10 Jahre	Brutto-QALYs 7.485 pro Patient über 10 Jahre; Netto-QALYs 0,092 pro Patient über 10 Jahre	IKER 4.527 €/QALY 3.083 €/gewonnenem Lebensjahr kosteneffektiv relevant für deutschen Kontext

<sup>93</sup>Berechnung:

inkrementelle diskontierte Kosten pro Statin-Patient =

diskontierte Hospitalisierungskosten Simvastatingruppe + diskontierte Simvastatinkosten – diskontierte Hospitalisierungskosten Placebogruppe

1.580 £+2.059 £ - 2.318 £=1.321 £ zusätzliche Kosten pro Patient

Autor/Jahr/ Währung	Studientyp	Eingeschlossene Kosten	Kosten absolut (Brutto-Kosten) und inkrementell (Netto-Kosten)	Medizinischer Nutzen absolut (Brutto-Nutzen) und inkrementell (Netto-Nutzen)	Inkrementelle Kosten- Effektivitäts-Relation
Tsevat et al. (1996; \$)	KNA	Ressourcenverbrauch bei CARE; direkte medizinische Kosten Prozedurkosten	Brutto-Kosten 53.177 \$ (Mortalitäts-Modell 1) 54.359 \$ (Mortalitäts-Modell 2) 48.734 \$ (Ereignis-Modell 1) 49.087 \$ (Ereignis-Modell 2) Netto-Kosten 10.954 \$ (Mortalitäts-Modell 1) 12.571 \$ (Mortalitäts-Modell 2) 11.510 \$ (Ereignis-Modell 1) 11.863 \$ (Ereignis-Modell 2)	Netto-QALYS 0,35 QALY (Mortalitäts-Modell 1) 0,79 QALY (Mortalitäts-Modell 2) 0,35 QALY (Ereignis-Modell 1) 0,55 QALY (Ereignis-Modell 2)	IKERs: abhängig vom verwendeten Modell M1: 31.000 \$/QALY M2: 16.000 \$/QALY R1: 32.000 \$/QALY R2: 22.000 \$/QALY
Szucs 2000 (1999 (angenommen); DM)	KEA	Ressourcenverbrauch bei LIPID; direkte medizinische Kosten Prozedurkosten	k. A. der diskontierten Kosten	405 gerettete Lebensjahre pro 1000 Patienten für 6 Jahre; entsprechend 0,405 pro Patient für 6 Jahre; entsprechend 0,0675 pro Patient pro Jahr	IKER: 17.314 DM/ gewonnenem Lebensjahr



Autor/Jahr/ Währung	Studientyp	Eingeschlossene Kosten	Kosten absolut (Brutto-Kosten) und inkrementell (Netto-Kosten)	Medizinischer Nutzen absolut (Brutto-Nutzen) und inkrementell (Netto-Nutzen)	Inkrementelle Kosten- Effektivitäts-Relation
Szucs, Klose et al. 2004 (2003 (angenommen); €)	KEA	Ressourcenverbrauch bei ASCOT; direkte medizinische Kosten Prozedurkosten	k. A. der diskontierten Brutto- Kosten Netto-Kosten: 856.383 € für 1.000 Patienten für 3,3 Jahre Netto-Kosten 856 € pro Patient für 3,3 Jahre; entsprechend 259 € pro Patient pro Jahr	0,085 gerettete Lebensjahre pro Patient für 3,3 Jahre; entsprechend 0,0258 pro Patient pro Jahr	IKER: 10.102 €/ gewonnenem Lebensjahr

Tabelle 22: Kosten, medizinischer Nutzen und inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation, Preise währungskonvertiert und inflationsbereinigt

Autor/Jahr/- Währung	Studientyp	Eingeschlossene Kosten	Kosten absolut (Brutto-Kosten) und inkrementell (Netto-Kosten)	Medizinischer Nutzen absolut (Brutto-Nutzen) und inkrementell (Netto-Nutzen)	Inkrementelle Kosten- Effektivitäts-Relation
Caro et al. 2000 (1996; £)	KEA	Ressourcenverbrauch bei WOSCOPS; direkte medizinische Kosten; Bewertung mit Kosten aus Großbritannien	Netto-Kosten von 36.131.571 € für 10.000 Patienten über 5 Jahre; entsprechend 723 € pro Patient pro Jahr		IKER: 37.013 €/ gewonnenem Lebensjahr kosteneffektiv relevant für deutschen Kontext
Gotto et al. 2000 (1996; \$)	Kosten- studie	Ressourcenverbrauch bei AFCAPS; direkte medizinische Kosten	Brutto-Kosten 5.147 € pro Patient für 5,2 Jahre; Netto-Kosten 4.567 € pro Patient für 5,2 Jahre; entsprechend Netto-Kosten 878 € pro Patient pro Jahr	nb	nb
Glasziou et al. 2002 (1998; \$A)	KEA	Ressourcenverbrauch bei LIPID; direkte medizinische Kosten;	k. A. der diskontierten Brutto- Kosten Netto-Kosten 2.484 € pro Patient für 6 Jahre; entsprechend 414 € pro Patient pro Jahr		IKER: 9.233 € /gewonnenem Lebensjahr kosteneffektiv relevant für deutschen Kontext

Autor/Jahr/- Währung	Studientyp	Eingeschlossene Kosten	Kosten absolut (Brutto-Kosten) und inkrementell (Netto-Kosten)	Medizinischer Nutzen absolut (Brutto-Nutzen) und inkrementell (Netto-Nutzen)	Inkrementelle Kosten- Effektivitäts-Relation
Jönsson et al. 1996 (1995; £)	KEA	Ressourcenverbrauch bei 4S; direkte medizinische Kosten	k. A.		IKER: 10.283 €/gewonnenem Lebensjahr kosteneffektiv relevant für deutschen Kontext
Scuffham et al. 2004 (2002; €)	KNA	Ressourcenverbrauch bei LIPS; direkte medizinische Kosten	Brutto-Kosten 3.774 € pro Patient für 10 Jahre: Netto-Kosten 310 € pro Patient für 10 Jahre		IKERs: 4.671 €/QALY 4.490 €/gewonnenem Lebensjahr kosteneffektiv relevant für deutschen Kontext

Autor/Jahr/- Währung	Studientyp	Eingeschlossene Kosten	Kosten absolut (Brutto-Kosten) und inkrementell (Netto-Kosten)	Medizinischer Nutzen absolut (Brutto-Nutzen) und inkrementell (Netto-Nutzen)	Inkrementelle Kosten- Effektivitäts-Relation
Tsevat et al. 2001 (1996; \$)	KNA	Ressourcenverbrauch bei CARE; direkte medizinische Kosten	Brutto-Kosten: 60.219 € (Mortalitäts-Modell1) 61.557 € (Mortalitäts-Modell2) 55.188 € (Ereignis-Modell 1) 55.587 € (Ereignis-Modell 2) Netto-Kosten 12.405 € (Mortalitäts-Modell1) 14.236 € (Mortalitäts-Modell2) 13.034 € (Ereignis-Modell 1) 13.434 € (Ereignis-Modell 2) (diskontiert)		IKERs: abhängig vom verwendeten Modell M1: 35.105 €/QALY M2: 18.119 €/QALY R1: 36.238 €/QALY R2: 24.913 €/QALY kosteneffektiv relevant für deutschen Kontext
Szucs 2000 (1999; DM)	KEA	Ressourcenverbrauch bei LIPID; direkte medizinische Kosten	k. A. der diskontierten Kosten		IKER: 9.585 €/gewonnenem Lebensjahr <sup>94</sup> kosteneffektiv relevant für deutschen Kontext

<sup>94</sup> Zur Umrechnung von DM in € wurde der Umrechnungsfaktor von 1,95583 verwendet.

Autor/Jahr/- Währung	Studientyp	Eingeschlossene Kosten	Kosten absolut (Brutto-Kosten) und inkrementell (Netto-Kosten)	Medizinischer Nutzen absolut (Brutto-Nutzen) und inkrementell (Netto-Nutzen)	Inkrementelle Kosten- Effektivitäts-Relation
Szucs, Klose et al. 2004 (2003; €)	KEA	Ressourcenverbrauch bei ASCOT; direkte medizinische Kosten	k. A. der diskontierten Brutto- Kosten Netto-Kosten: 874.309 € für 1000 Patienten für 3,3 Jahre Netto-Kosten 874 € pro Patient für 3,3 Jahre; entsprechend 264 € pro Patient pro Jahr		IKER: 10.313 €/gewonnenem Lebensjahr kosteneffektiv relevant für deutschen Kontext

## 5.5 Übertragbarkeit auf den deutschen Kontext

Von den eingeschlossenen Studien zu Kosten und zur Kosteneffektivität bzw. von den in den Studien verwendeten Daten stammt keine aus Deutschland. Auch bei den multizentrischen Studien waren keine Zentren in Deutschland lokalisiert. Im Rahmen der Publikationen von Szucs (2000) und Szucs, Klose et al. (2004) wurden Daten aus ASCOT-LLA und CARE auf den deutschen Kontext übertragen. Abgesehen von LIPS, in der eines der drei Studienzentren Patienten in Brasilien rekrutiert hat, handelt es sich um Studienpopulationen aus Westeuropa, Nordamerika und Australien/Neuseeland, so dass Lebensverhältnisse und medizinische Versorgung, soweit sie die medizinische Wirksamkeit beeinflussen, grundsätzlich vergleichbar sind. Unterschiede sind jedoch in der Epidemiologie der koronaren Herzerkrankung zu finden. Hier zeigen sich allein in Europa regional unterschiedliche Risiken an einer koronaren Herzkrankheit zu versterben mit deutlich erhöhtem Risiko in Großbritannien, Finnland und Osteuropa.<sup>95</sup>

Eine weitere Limitation, die die Übertragbarkeit von Studienergebnissen auf die Alltagssituation generell und somit auch die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Kontext betrifft, ist die Selektion von Studienpopulationen im Rahmen von klinischen Studien. Eine solche Selektion wird häufig in Bezug auf bestehende Komorbiditäten relativ restriktiv durchgeführt, was die Möglichkeit zum Vergleich mit der Alltagssituation verringert. Darüber hinaus können Differenzen in der Compliance und der Qualität der Betreuung vorliegen bei einer in der Regel recht frequenten und engen Betreuung der Patienten im Rahmen von klinischen Studien im Vergleich zum Versorgungsalltag.

Was die Kosten betrifft, ist bei der Bewertung der Ressourcenverbräuche mit Preisen eher von der Nichtvergleichbarkeit auszugehen, da die Vergütungen in den verschiedenen Gesundheitssystemen und auch die Marktpreise für Medikamente verschieden sind. Die in den Studien ermittelten Mengengerüste, insbesondere die der sehr stark ins Gewicht fallenden Mengengerüste für die Statin-Therapie, erscheinen wiederum auf Deutschland übertragbar. Im Rahmen der Studien wurden hier in der Regel feste Dosierungen über die Studiendauer festgelegt. Dies entspricht nicht der in der Praxis durchgeführten Therapie mit Statinen, in der i. d. R. Zielwert-orientiert anhand der Cholesterin-Werte die Dosis ermittelt wird. Jedoch erscheint das Mengengerüst bei Festlegung der Tagesdosis durchaus übertragbar. So besteht grundsätzlich die Möglichkeit, die Daten zur medizinischen Effizienz und den entsprechenden Mengengerüsten aus internationalen Studien mit in Deutschland erhobenen Daten zu Preisen und Vergütungen zu kombinieren, was im Rahmen der Publikationen von Szucs (2000) und Szucs, Klose et al. (2004) bereits Anwendung gefunden hat. Für die Mengengerüste, die die Häufigkeit insbesondere stationärer Maßnahmen im Rahmen von eingetretenen kardialen und kardiovaskulären Ereignissen erfassen, lässt sich eine weitgehende Übertragbarkeit auf den deutschen Kontext annehmen. Als potenzielle Einschränkung müssen hierbei Verschiebungen

---

<sup>95</sup> vgl. Conroy et al. 2003

zwischen dem stationären und ambulanten Bereich bei bestimmten Leistungen in verschiedenen Gesundheitssystemen betrachtet werden. Schwierig stellt sich in diesem Kontext jedoch die Bepreisung der Maßnahmen aufgrund der unterschiedlichen Vergütungssysteme in den Gesundheitssystemen dar.

### 5.5.1 Kosten der Therapie mit Statinen

Die Preise der Statin-Präparate haben einen erheblichen direkten Einfluss auf die Kosteneffektivität. In der Tabelle 23 und Tabelle 24 sind die Preise der Statine angegeben. In Tabelle 23 finden sich die Preise in der Originalwährung aus den analysierten Studien, in Tabelle 24 wurden die Preise währungskonvertiert und bezogen auf Dezember 2004 angegeben. In Tabelle 25 finden sich die Preise für den deutschen Markt in Form der Angabe des Festpreises für das verwendete Statin in der entsprechenden Dosierung. In Tabelle 26 werden die für die verschiedenen Publikationen einbezogenen Statin-Preise in währungskonvertierter und inflationsbereinigter Form den zurzeit in Deutschland relevanten Festpreisen für die Statine gegenübergestellt. In allen Tabellen wurden als Bezugsgröße jeweils 100 Tabletten entsprechend einer Packungsgröße N3 gewählt.

Grundsätzlich lässt sich feststellen, dass die aktuellen in Deutschland geltenden Festpreise sich auf einem geringeren Preisniveau befinden als die im Rahmen der Publikationen einbezogenen Kosten für die Statin-Therapie. Dieser Vergleich zeigt sich in Tabelle 26, in der die in den Studien eingerechneten Kosten mit den aktuellen Preisen in Deutschland verglichen werden. Die Preise für die Therapie mit Pravastatin 40 mg variieren von 504,56 € im Rahmen der Studie von Szucs (2000) in Bezug auf den deutschen Kontext im Jahr 1999 bis hin zu 225,96 € bei Glasziou et al. bezogen auf das Jahr 1998 anhand australischer Preise. Demgegenüber liegt der aktuelle Preis für Packungen der Größe N3 bei 112,76 €, demnach abhängig von der betrachteten Publikation bis zum vierfachen niedriger als in den Kosten-Effektivitäts- bzw. Kosten-Nutzwert-Analysen. Auch bei den Publikationen von Jönsson et al. zum Einsatz von Simvastatin, Gotto et al. zu Lovastatin sowie der Veröffentlichung von Szucs, Klose et al. (2004) zu Atorvastatin sind die in die Berechnungen einbezogenen Preise mit 222,40 € für Simvastatin im Vergleich zu 84,13 €, 272,04 € im Vergleich zu 110,59 € für Lovastatin und 125,57 € im Vergleich zu 67,36 € für Atorvastatin aktuell in Deutschland deutlich niedriger.

Tabelle 23: Preise der Statine, Originalwährung

Quelle	Originalwährung/ Jahr	Statin	Preis N3 = 100 Tabletten
Caro et al. 1997	£ 1996	Pravastatin, 40 mg	1,66 £ pro Tablette, entsprechend 166 £
Gotto et al. 2000	\$ 1998	Lovastatin 20-40 mg	2,46 \$ pro Tag, entsprechend 246 \$
Glasziou et al. 2002	\$A 1998	Pravastatin 40 mg	80,30 \$A für 30 Tage, entsprechend 267,67 \$A
Jönsson et al. 1999	£ 1995	Simvastatin 20 mg	1,19 £ pro Tablette, entsprechend 119 £
Scuffham et al. 2004	€ 2002	Fluvastatin 80 mg (2x40 mg)	17,38 € pro Monat, entsprechend 57,93 €
Tsevat et al. 2001	\$ 1998	Pravastatin 40 mg	925 \$ pro Jahr, entsprechend 253,42 \$
Szucs 2000	DM 1999	Pravastatin 40 mg	4,66 DM pro Tablette, entsprechend 466 DM
Szucs et al. 2004	€ 2003	Atorvastatin 10 mg	1,23 € pro Tablette, entsprechend 123 €



Tabelle 24: Preise der Statine, währungskonvertiert und inflationsbereinigt

Quelle	Original- währung/ Jahr	Statin	Preis N3 = 100 Tabletten
Caro et al. 1997	£ 1996	Pravastatin, 40 mg	300,29 €
Gotto et al. 2000	\$ 1998	Lovastatin 20-40 mg	272,04 €
Glasziou et al. 2002	\$A 1998	Pravastatin 40 mg	225,96 €
Jönsson et al. 1999	£ 1995	Simvastatin 20 mg	222,40 €
Scuffham et al. 2004	€ 2002	Fluvastatin 80 mg (2x40 mg)	59,77 €
Tsevat et al. 2001	\$ 1998	Pravastatin 40 mg	288,18 €
Szucs 2000	DM 1999	Pravastatin 40 mg	504,56 €
Szucs, Klose et al. 2004	€ 2003	Atorvastatin 10 mg	125,57 €

Tabelle 25: Preise der Statine in Deutschland

Quelle	Original- währung/ Jahr	Statin	Preis N3 = 100 Tabletten Deutschland Festpreise Festpreise abzgl. GKV-Rabatt <sup>96</sup>
Caro et al. 1997	£ 1996	Pravastatin, 40 mg	112,76 € 101,48 € abzgl. GKV-Rabatt
Gotto et al. 2000	\$ 1998	Lovastatin 20-40 mg	110,59 € 99,53 € abzgl. GKV-Rabatt
Glasziou et al. 2002	\$A 1998	Pravastatin 40 mg	112,76 € 101,48 € abzgl. GKV-Rabatt
Jönsson et al. 1999	£ 1995	Simvastatin 20 mg	84,13 € 75,72 € abzgl. GKV-Rabatt
Scuffham et al. 2004	€ 2002	Fluvastatin 80 mg (2x40 mg)	2x83,31 € = 166,62 € 149,96 abzgl. GKV-Rabatt
Tsevat et al. 2001	\$ 1998	Pravastatin 40 mg	112,76 € 101,48 € abzgl. GKV-Rabatt
Szucs 2000	DM 1999	Pravastatin 40 mg	112,76 € 101,48 € abzgl. GKV-Rabatt
Szucs, Klose et al. 2004	€ 2003	Atorvastatin 10 mg	67,36 € 60,63 € abzgl. GKV-Rabatt

<sup>96</sup> Es wurde der gesetzlich festgelegte Rabatt zugunsten der gesetzlichen Krankenkasse in Höh€ von 10 % abgezogen.

Tabelle 26: Preisvergleich Studiendaten - aktuelle Statin-Preise in Deutschland

Quelle	Statin	Preis N3 = 100 Tabletten Studiendaten währungskonvertiert und inflationsbereinigt	Preis N3 = 100 Tabletten Deutschland Festpreise Festpreise abzgl. GKV- Rabatt
Caro et al. 1997	Pravastatin, 40 mg	300,29 €	112,76 € 101,48 € abzgl. GKV- Rabatt
Gotto et al. 2000	Lovastatin 20-40 mg	272,04 €	110,59 € 99,53 € abzgl. GKV- Rabatt
Glasziou et al. 2002	Pravastatin 40 mg	225,96 €	112,76 € 101,48 € abzgl. GKV- Rabatt
Jönsson et al. 1999	Simvastatin 20 mg	222,40 €	84,13 € 75,72 € abzgl. GKV- Rabatt
Scuffham et al. 2004	Fluvastatin 80 mg (2x40 mg)	93,65 €	2x83,31 € =166,62 € 149,96 € abzgl. GKV- Rabatt
Tsevat et al. 2001	Pravastatin 40 mg	288,18 €	112,76 € 101,48 € abzgl. GKV- Rabatt
Szucs 2000	Pravastatin 40 mg	504,56 €	112,76 € 101,48 € abzgl. GKV- Rabatt
Szucs, Klose et al. 2004	Atorvastatin 10 mg	125,57 €	67,36 € 60,63 € abzgl. GKV- Rabatt

### **5.5.2 Kosten für kardiale und kardiovaskuläre Ereignisse im stationären Bereich**

Einen weiteren wesentlichen Bestandteil der relevanten Kosten im Einsatz von Statinen zur Therapie der Hypercholesterinämie stellen die Kosten für kardiale und kardiovaskuläre Ereignisse dar. Diese Kosten bilden die potenziellen Einsparungen aufgrund verhinderter kardialer und kardiovaskulärer Ereignisse, die durch den Einsatz der Statine erzielt werden.

Die Kosten der Behandlung kardialer und kardiovaskulärer Ereignisse im stationären Bereich wurden bei einigen Studien mittels der Einbeziehung der entsprechenden DRG in die Kosten aufgenommen, bei einem anderen Teil wurden jedoch andere landesspezifische Quellen herangezogen. Eine Übertragbarkeit der einbezogenen Kosten stellt sich jedoch auch bei Verwendung der DRG als Grundlage für die Berechnung der Kosten für Hospitalisierungen als schwierig dar. Grund hierfür ist die Unterschiedlichkeit in den DRG-Systemen, die eine gute Vergleichbarkeit ohne Verwendung der jeweiligen Grouper, um mit diesen Fällen vergleichend zu klassifizieren, nicht ermöglichen.

Selbst in Hinblick auf die Kostendaten aus den auf den deutschen Kontext bezogenen Studien muss bzgl. der Veröffentlichung von Szucs (2000) aus dem Jahr 1999 vor Einführung des DRG-Systems in Deutschland in Frage gestellt werden, ob die in die Behandlungskosten eingegangenen Kosten für stationäre Aufenthalte noch mit den aktuellen Kostendaten in Deutschland vergleichbar sind.

Die Beurteilung der Effekte durch die Einführung des DRG-Systems auf die Behandlungskosten für eingetretene Ereignisse im stationären Bereich stellt sich schwierig dar. Hier kann es im Rahmen der primären Einführung des DRG-Vergütungssystems für bestimmte Diagnosen primär zu einer Erhöhung der Vergütung von Behandlungs-intensiven Erkrankungen, wie z. B. dem Herzinfarkt, kommen. Längerfristig sind jedoch dynamische Anpassungsprozesse durch Reduktion der Kostenstrukturen der Krankenhäuser und damit verbundene Verringerungen der Basisfallpreise denkbar, die einen gegenläufigen Effekt bewirken können. Dies würde zu einer Verschlechterung der Kosten-Effektivitäts-Relation führen, da den verursachten Medikamentenkosten im Rahmen dieser Annahme geringere Einsparpotenziale aufgrund der Verhinderung kardialer und kardiovaskulärer Ereignisse und der damit verbundenen stationären Behandlung gegenüberstehen würden.

## **5.6 Zusammenfassende Beantwortung der Forschungsfragen**

### **5.6.1 Das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis des Einsatzes von Statinen in der Primärprävention**

An Publikationen zu den Kosten der Statin-Therapie im Einsatz zur Primärprävention kardialer und kardiovaskulärer Ereignisse wurden die Veröffentlichungen von Caro et al. mit Analyse der Kosten im Rahmen von WOSCOPS in Form einer Kosten-Effektivitäts-Analyse sowie von Gotto et al. unter Bewertung der Kosten von AFCAPS/TexCAPS in Form einer Kosten-Konsequenzen-Studie einbezogen.

Die Kosten-Konsequenzen-Studie von Gotto et al. zeigte währungskonvertierte und inflationsbereinigte Netto-Kosten in Höhe von 878 € pro Patient und Jahr. Ein Bezug zu Gesundheitseffekten in Form einer Kosten-Effektivitäts- oder Kosten-Nutzwert-Analyse erfolgte nicht.

Im Rahmen der Publikation von Caro et al. wurde eine Kosten-Effektivitäts-Analyse anhand der Daten von WOSCOPS mittels einer Modellierung durchgeführt. Die inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation betrug 37.013 € pro gewonnenem Lebensjahr. Caro et al. kamen zu dem Schluss, dass entgegen bisherigen Annahmen die Studie eine Evidenz für die Kosteneffektivität des Einsatzes von Pravastatin in der Primärprävention liefert. Die Autoren gaben im Rahmen der Diskussion an, eher konservative Annahmen bzgl. der relevanten Kosten getroffen zu haben. So seien in Bezug auf die Behandlung von kardiovaskulären Ereignissen nur initiale Kosten der Therapie einbezogen worden. Bei Anpassung der einbezogenen Kosten an die Annahmen im Rahmen der Kosten-Effektivitäts-Analyse zu 4S würde es zu einem Absinken der Kosten-Effektivitäts-Relation auf 21.514 € (währungskonvertiert und inflationsbereinigt) kommen, da in 4S u. a. keine Monitoring-Kosten berücksichtigt worden sowie höhere Kosten pro eingetretenem Ereignis veranschlagt worden seien.

Die Studienqualität der Kosten-Effektivitäts-Analyse ist als mäßig zu beurteilen, insbesondere da wesentliche Angaben zu dem verwendeten Modell fehlen. Diese konnten laut Publikation von Seiten des Autors bezogen werden. Eine Reaktion auf ein Anschreiben mit der Bitte um Zusendung weiterer Informationen blieb jedoch aus.

### **5.6.2 Das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis des Einsatzes von Statinen in der Sekundärprävention**

Inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Analysen und Kosten-Nutzwert-Analysen stehen für die Evaluation des Einsatzes in der Sekundärprävention von Glasziou et al. sowie Szucs (2000) zu LIPID, von Jönsson et al. zu 4S, von Scuffham et al. zu LIPS, von Tsevat et al. zu CARE und von Szucs et al. (2004) zu ASCOT-LLA zur Verfügung. Dabei handelt es sich bei den Publikationen von Glasziou et al., Jönsson et al., Szucs (2000) und Szucs et al. (2004) um Kosten-Effektivitäts-Analysen, in denen als

medizinischer Effektparameter jeweils die gewonnenen Lebensjahre gewählt wurden. Scuffham et al. sowie Tsevat et al. führten Kosten-Nutzwert-Analysen durch. Bei Scuffham et al. wurden in den Ergebnissen zusätzlich Kosten pro gewonnenem Lebensjahr angegeben.

Die Kosten-Effektivitäts-Analysen zu LIPID, 4S und ASCOT-LLA wurden ohne Verwendung von Modellierungen vorgenommen. Glasziou et al. ermittelten für den Einsatz von Pravastatin in LIPID eine inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation von 9.233 € pro gewonnenem Lebensjahr. Ebenfalls mittels Verwendung der Daten von LIPID, in der zweiten Studie jedoch bezogen auf den deutschen Kontext, berechneten Szucs (2000) eine IKER von 9.585 € pro gewonnenem Lebensjahr. Beide Autorengruppen schlussfolgern eine Kosteneffektivität der Pravastatin-Therapie für einen Großteil von Patienten mit kardiovaskulären Vorerkrankungen, weisen jedoch darauf hin, dass die Kosteneffektivität abhängig ist von Faktoren wie dem Risikoprofil von Patientenpopulationen wie auch von der Compliance der Patienten. Diesbezüglich empfehlen insbesondere Glasziou et al. eine Modellierung zur Kosteneffektivität mit Stratifizierung der Subpopulationen hinsichtlich des Risikoprofils.

Jönsson et al. haben im Rahmen der Kosten-Effektivitäts-Analyse zu 4S eine inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation von 10.283 € pro gewonnenem Lebensjahr evaluiert. Die Autoren vergleichen die Ergebnisse zur Kosteneffektivität des Einsatzes von Simvastatin in der Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse mit denen anderer Verfahren in der Kardiologie und schlussfolgern eine Vergleichbarkeit der Kosten dieser Verfahren mit der Behandlung der Hypercholesterinämie zur Verhinderung kardiovaskulärer Ereignisse.

Bei Scuffham et al. wurde in den Ergebnissen eine Kosten-Effektivitäts-Relation von 4.490 € pro gewonnenem Lebensjahr berichtet.

Die anhand der Daten von ASCOT-LLA, übertragen in den deutschen Kontext, durchgeführte Untersuchung von Szucs et al. (2004) berichtet eine IKER von 10.313 € pro gewonnenem Lebensjahr, die von den Autoren als kosteneffektiv bezeichnet wird.

Scuffham et al. sowie Tsevat et al. führten eine Modellrechnung mittels eines Markov-Modells zur Ermittlung der Kosteneffektivität von Fluvastatin in LIPS und Pravastatin in CARE durch. Bei Scuffham et al. ergab die Evaluation eine IKER von 4.671 € pro QALY. Die Autoren der Untersuchung schlussfolgern, dass es sich bei der Behandlung von Patienten nach PTCA zur Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse um eine kosteneffektive Methode handelt. Im Rahmen der Evaluation von Tsevat et al. wurden in Abhängigkeit von der Verwendung der verschiedenen Modelle, die unterschiedliche medizinische Effektparameter einschlossen, IKERs zwischen 18.119 € pro QALY und 36.238 € pro QALY ermittelt. Dabei zeigten sich die IKERs insbesondere deutlich höher, wenn die in der Studie beobachteten Häufigkeiten zur Mortalität nicht kardialer Ursache in der Interventions- und Kontrollgruppe in das Modell einbezogen wurden. Entgegen dieser Tatsache lagen die IKERs in beiden verwendeten Modellen deutlich niedriger, wenn die Häufigkeit der Mortalität nicht kardialer Ursache in beiden Gruppen als gleich angenommen wurde. Die Autoren weisen in der Veröffentlichung darauf hin, dass die Kosteneffektivität der Pravastatin-Therapie bei Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt und mittleren Cholesterin-

Werten mit denen anderer Interventionen im Bereich der koronaren Herzkrankheit zu vergleichen sei und eine deutlich bessere Kosteneffektivität als beim Einsatz in der Primärprävention vorläge. Ebrahim et al. sowie van Hout et al. kommen ebenfalls zu dem Ergebnis, dass der Einsatz von Statinen zur Sekundärprävention als kosteneffektiv zu bezeichnen sei und weisen auf eine eingeschränkte Kosteneffektivität im Bereich der Primärprävention hin, die sich auf Patienten mit einem hohen Risiko zur Entwicklung kardiovaskulärer Ereignisse beziehe.

Die in den Studien ermittelten Kosten-Effektivitäts-Relationen von Fluvastatin im Einsatz zur Sekundärprävention kardiovaskulärer Ereignisse lagen sowohl im Bereich der durchgeführten Kosten-Effektivitäts-Analysen als auch den Kosten-Nutzwert-Analysen unterhalb der anderer Statin-Präparate, so dass die Studienlage einen Hinweis auf die höhere Kosteneffektivität von Fluvastatin im Vergleich zu anderen Statin-Präparaten gibt. Auffällig sind bzgl. der in den Studien angegebenen Kosten die bei der Evaluation der Therapie mit Fluvastatin angegebenen geringen Medikamentenkosten, die deutlich unter denen der anderen Statine liegen. Bei dem Vergleich dieser einbezogenen Kosten mit den aktuellen Marktpreisen der Statine in Deutschland unter zugrunde gelegten Festpreisen zeigten sich bei allen Statinen bis auf Fluvastatin deutlich niedrigere aktuelle Kosten in Deutschland im Vergleich zu den in den Veröffentlichungen angegebenen Kosten. Lediglich bei Fluvastatin waren die Kosten zum aktuellen Zeitpunkt in Deutschland eher höher anzusetzen als in der Publikation zugrunde gelegt. Von daher ist die zuvor beschriebene günstigere Kosten-Effektivitäts-Relation bei Fluvastatin kritisch zu betrachten und bedarf einer weiteren Überprüfung.

### **5.6.3 Übertragbarkeit der Ergebnisse internationaler Studien auf das deutsche Gesundheitssystem**

Wie in Abschnitt 4.5 beschrieben, besteht eine Reihe von Faktoren, wie z. B. die Unterschiede im Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse in verschiedenen Regionen, aber auch die unterschiedlichen Kosten für Medikamente und Hospitalisierungen, die berücksichtigt werden müssen und die eine Übertragbarkeit der Ergebnisse erschweren.

Die Arbeiten von Szucs (2000) und Szucs, Klose et al. (2004) weisen jedoch darauf hin, dass sich bei Übertragung von Studienergebnissen zum Einsatz von Statinen in der Prävention kardialer und kardiovaskulärer Ereignisse auf den deutschen Kontext ebenfalls eine Kosteneffektivität darstellt. Nichtsdestotrotz finden sich im Rahmen dieser Übertragbarkeit, wie zuvor beschrieben, noch einige Einschränkungen, die in weiteren Untersuchungen evaluiert werden sollten.

#### 5.6.4 Zusammenfassende Aussagen zu einzelnen Statinen

**Atorvastatin:** Für Atorvastatin konnte im Rahmen der ASCOT-Studie eine signifikante Reduktion der kardialen Ereignisrate in Hinblick auf die Sekundärprävention gezeigt werden. Eine signifikante Abnahme der Gesamtmortalität wurde hingegen in der ASCOT-Studie nicht beobachtet. Hinsichtlich der Primärprävention besteht eine unzureichende Datenlage zu Atorvastatin. Bezüglich der ökonomischen Analyse der Ergebnisse der ASCOT-Studie in Übertragung auf den deutschen Kontext wurde eine inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation von 10.313 € pro gewonnenem Lebensjahr ermittelt.

**Fluvastatin:** Mit der LIPS-Studie konnte eine Reduktion der kardialen Ereignisrate mittels Fluvastatin bei Patienten nach interventionsbedürftiger koronarer Herzerkrankung nachgewiesen werden. Eine Metaanalyse existierender RCTs zu Fluvastatin bestätigt die signifikante Risikoreduktion der Substanz sowohl für kardiale Ereignisse insgesamt, Tod kardialer Ursache oder Myokardinfarkt, des kombinierten Endpunktes Gesamtmortalität oder Myokardinfarkt als auch für die Gesamtmortalität. Im Rahmen der Kosten-Effektivitäts-Analyse zu LIPS wurden 4.490 € pro gewonnenem Lebensjahr ermittelt. Hinsichtlich der Primärprävention besteht eine unzureichende Datenlage zu Fluvastatin.

**Lovastatin:** In Bezug auf den Einsatz zur Primärprävention konnte für Lovastatin im Rahmen der AFCAPS-Studie eine Senkung der kardialen Ereignisrate, jedoch kein signifikanter Unterschied hinsichtlich der Gesamtmortalität nachgewiesen werden. Bezüglich der Sekundärprävention ist die Datenlage zu Lovastatin unzureichend. Auch in Hinblick auf eine ökonomische Analyse liegt keine ausreichende Datenlage vor.

**Pravastatin:** Pravastatin weist hinsichtlich seiner medizinischen Effektivität in der Behandlung der Hypercholesterinämie zur Sekundärprävention eine breite Datengrundlage auf. Ein signifikanter Effekt bezüglich der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse konnte für die Sekundärprävention im Rahmen der Studien CARE, LIPID und PROSPER, für die Primärprävention im Rahmen der WOSCOPS-Studie gezeigt werden. Im Rahmen der Primärprävention wurde in einer ökonomischen Analyse der WOSCOPS-Studie eine inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Relation von 37.013 € pro gewonnenem Lebensjahr ermittelt. In Bezug auf die Sekundärprävention liegen ökonomische Analysen zu LIPID mit einer Kosten-Effektivitäts-Relation von 9.585 € pro gewonnenem Lebensjahr bei Übertragung auf den deutschen Kontext vor.

**Simvastatin:** Für Simvastatin konnte unter Einbeziehung von 4S und HPS eine signifikante Senkung der kardiovaskulären Ereignisrate sowie der Gesamtmortalität für



die Sekundärprävention nachgewiesen werden. Die Datenlage hinsichtlich der Primärprävention für Simvastatin ist hingegen unzureichend. Bzgl. der ökonomischen Analyse liegt eine Berechnung zu 4S mit einer ermittelten Kosten-Effektivitäts-Relation von 10.283 € pro gewonnenem Lebensjahr vor.

## **5.7 Diskussion**

### **5.7.1 Literaturrecherche**

Um möglichst alle publizierten Studien zur ökonomischen Evaluation des Einsatzes von Statinen zu erfassen, wurde eine sensitive Schlagwortkombination benutzt. Die Literatursuche wurde auf die Zeit ab 1999 begrenzt, da zuvor der ebenfalls in die Untersuchung einbezogenen HTA datiert ist und die wesentlichen Ergebnisse umfasst. Für die aus dem HTA als relevant identifizierten Studien wurden die primären Quellen gesucht und für die Analyse verwendet.

### **5.7.2 Studiendesign der eingeschlossenen Studien**

#### **5.7.2.1 Zeithorizont**

Die der gesundheitsökonomischen Evaluation des Einsatzes von Statinen in der Primär- und Sekundärprävention zugrunde liegenden Studien umfassen einen Zeithorizont zwischen 3,3 und 6,1 Jahren, eine Zeitperiode, die für die gewählten medizinischen Endpunkte in Form kardialer und kardiovaskulärer Ereignisse als durchaus angemessen erscheint. Die gesundheitsökonomischen Untersuchungen wählten entweder den entsprechenden Zeithorizont der zugrunde liegenden Erhebung oder erweiterten den untersuchten Zeithorizont mittels Anwendung eines Markov-Modells.

Im Rahmen der Studien zur ökonomischen Evaluation des Einsatzes von Statinen in der Primär- bzw. Sekundärprävention wird ein relativ langer Zeithorizont von mehreren Jahren benötigt. Dies liegt zum einen am zeitlich verzögerten Einsatz des Effektes der Statin-Therapie in Bezug auf klinische Ereignisse. Ein solcher mehrjähriger Nachbeobachtungszeitraum war im Rahmen aller einbezogenen Untersuchungen gegeben. Neben dem Einsatz des Effektes in Bezug auf klinische Ereignisse ist jedoch ebenfalls als relevant anzusehen, ob sich ein anhaltender Effekt auch über den Therapiezeitraum hinaus auswirkt. Dies kann insbesondere auf die Kosteneffektivität einen erheblichen Einfluss ausüben. Eine Berücksichtigung eines Anhaltens des klinischen Effektes in einer gesundheitsökonomischen Analyse benötigt entweder eine verlängerte Nachbeobachtung des behandelten Patientenkollektivs oder verlangt nach einer Modellierung der erfassten klinischen und gesundheitsökonomischen Parameter. Eine solche Modellierung im Rahmen von entscheidungsanalytischen Modellen wurde von einigen der Arbeitsgruppen durchgeführt, die damit die Möglichkeit eröffneten, auch über einen noch längerfristigen Zeithorizont Aussagen bzgl. der Kosteneffektivität der Statin-Therapie zu treffen.

Ein Anhalten des Behandlungseffektes auch über den Behandlungszeitraum hinaus kann zu einer deutlichen Verbesserung der Kosteffektivität führen, da mit Wegfall der

medikamentösen Therapie zusätzliche Kosten ausbleiben, während die Kostenersparnis aufgrund einer weiterhin verminderten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität erhalten bleibt.

### **5.7.2.2 Einbezogene Kostenarten**

Bei keiner der gesundheitsökonomischen Evaluationen wurden direkte nicht-medizinische Kosten oder indirekte Kosten durch Produktionsausfall aufgrund von Arbeitsunfähigkeit oder vorzeitigem Tod berücksichtigt. Kosten für verlorene Arbeitstage, wie sie beispielsweise bei eingetretenen Ereignissen wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall sowie bei notwendigen Eingriffen in Form von PTCA oder koronarer Bypass-Operation zu veranschlagen wären, machen in der Regel, sofern sie einbezogen werden, einen nicht unerheblichen Anteil an den Gesamtkosten aus. Pro verlorenem Arbeitstag sind in Deutschland ca. 156 € zu veranschlagen. Der Anteil berufstätiger Personen in den Studienpopulationen wurde in keiner der Studien berichtet. Eine Berücksichtigung indirekter Kosten würde die Kosteneffektivität des Einsatzes von Statinen in der Primär- und höchst wahrscheinlich noch stärker in der Sekundärprävention verbessern, da bei jedem verhinderten Ereignis in der Interventionsgruppe nicht nur die Kosten für die medizinische Behandlung dieses Ereignisses entfielen, sondern zusätzlich auch noch der Produktionsausfall aufgrund des eingetretenen Ereignisses entfallen würde.

### **5.7.2.3 Einbezogene Kostenkomponenten**

Da es in den verschiedenen Studien keine standardisierte Vorgehensweise gab, welche Kostenkomponenten einbezogen werden sollten, und die einzelnen einbezogenen Kostenkomponenten häufig nicht spezifiziert wurden, kann die Vergleichbarkeit der berechneten inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Relationen zwischen den Studien nicht vorausgesetzt werden. Allerdings wurden die besonders kostenintensiven Maßnahmen – wie die durch die Gabe des Statins verursachten Medikamentenkosten sowie die aufgrund von eingetretenen kardialen oder kardiovaskulären Ereignissen verursachten Behandlungskosten – einbezogen. Dabei liegt jedoch kein einheitliches Vorgehen in der Form der Einbeziehung dieser Kosten vor. Hierbei muss zunächst einmal betrachtet werden, inwiefern die Wahl der einbezogenen Kostenparameter einen Einfluss auf die ermittelten Kosten-Effektivitäts-Relationen hat und ob diese hierdurch eher über- oder unterbewertet wurden.

Betrachtet man die Unterschiede bzgl. einbezogener Kostenkomponenten, fällt zum einen auf, dass in den Studien von Caro et al. sowie von Gotto et al. die Kosten einbezogen wurden, die aufgrund der Überwachung der Statin-Therapie angefallen

sind. Bei Gotto et al. wurden zusätzlich noch die Kosten der Behandlung von Nebenwirkungen berücksichtigt. Diese Kosten nehmen jedoch im Vergleich zu den Kosten der Statintherapie und der Behandlung kardiovaskulärer Ereignisse lediglich einen sehr kleinen Teil der Gesamtkosten ein, so dass sie eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse nicht wesentlich beeinflussen dürften. Einen etwas stärkeren Einfluss dürfte die Tatsache haben, dass in einigen Publikationen ambulante Behandlungskosten eingetretener kardiovaskulärer Ereignisse Berücksichtigung fanden. Diese Kosten wurden bei Glasziou et al., Jönsson et al. sowie Tsevat et al. einbezogen, wodurch die Kosten-Effektivitäts-Relation in gewissem Maße günstig beeinflusst sein dürfte.

Insgesamt ist zu bemerken, dass in allen Studien die indirekten Kosten nicht einbezogen wurden. Bei einer Studienpopulation, in der zumindest ein Teil der Patienten noch erwerbstätig ist, können aufgrund eintretender kardiovaskulärer Ereignisse und damit verbundener Arbeitsunfähigkeitstage sowie teilweiser oder vollständiger Erwerbsminderung der betroffenen Personen nicht unerhebliche Kosten entstehen. Diese Kosten würden zu einer Verringerung der Netto-Kosten der Statin-Therapie und somit zu einer günstigeren Kosten-Effektivitäts-Relation führen. Aufgrund dieser Tatsachen kann an dieser Stelle eine eher konservative Betrachtung der Kosteneffektivität geschlussfolgert werden.

Des Weiteren wurde in einem Teil der Studien darauf hingewiesen, dass in Bezug auf die berücksichtigten Krankenhauskosten insbesondere die initialen Kosten für Hospitalisierungen berücksichtigt wurden, nicht jedoch im weiteren Verlauf entstehende Kosten. Auch dies zeigt ein eher konservatives Vorgehen in der Ermittlung der Kosten-Effektivitäts-Relation, das ein eher ungünstigeres Ergebnis bzgl. der Kosteneffektivität zur Folge hat.

#### **5.7.2.4 Diskontierung**

In Bezug auf die Diskontierung, die im Rahmen der Publikationen durchgeführt wurde, gibt es im Vergleich der Studien untereinander unterschiedliche Herangehensweisen. Die meisten Arbeitsgruppen führten eine Diskontierung sowohl der Kosten als auch der Effekte durch. Dies erfolgte in einer Publikation hinsichtlich der Kosten und Effekte mit unterschiedlichen Diskontraten. Scuffham et al. diskontierten die Kosten mit 6 % und die Gesundheitseffekte mit 3 %. Dies kann in Hinblick auf die Ermittlung der Kosteneffektivität zu Verzerrungen führen, stellt jedoch eine von NICE vorgeschriebene Verfahrensweise dar. Szucs (2000) und Szucs, Klose et al. (2004) hingegen führten lediglich eine Diskontierung der Kosten durch, was zu einer günstigeren IKER führen müsste.

Darüber hinaus variierten die von den Arbeitsgruppen verwendeten Diskontraten sowie der Zeithorizont der verschiedenen Studien erheblich. Auch dies kann zu einer verminderten Vergleichbarkeit der verschiedenen Studienergebnisse führen. Bei Glasziou et al. wurde mit 5 % pro Jahr bei einem Zeithorizont von 6,1 Jahren diskontiert, bei Jönsson et al. ebenfalls mit 5 % bei einer Studiendauer von 5,5 Jahren

und bei Tsevat et al. mit 3 % bei einem Zeithorizont von 5,5 Jahren. Die Ergebnisse von Glasziou et al. und Jönsson et al. sind aufgrund der nur geringen Unterschiede in der Studiendauer hinsichtlich der Diskontrate vergleichbar. Bei Tsevat et al. führt die geringe Diskontrate bei vergleichbarem Zeithorizont zu einer verminderten Vergleichbarkeit. Auch bei Scuffham et al. ist ein Vergleich mit den Ergebnissen der anderen Publikationen zum einen durch die unterschiedliche Diskontierung der Kosten und Effekte sowie den vergleichsweise langen Zeithorizont von 10 Jahren eingeschränkt.

### **5.7.3 Generalisierbarkeit der Ergebnisse aus den randomisierten Studien**

Die ermittelten Kosten-Effektivitäts-Relationen sind im Rahmen von oder anhand der Daten von randomisierten Placebo-kontrollierten Studien ermittelt worden. Ob die Ergebnisse aus diesem Evaluationsrahmen vollständig auf den alltäglichen Versorgungskontext übertragbar sind, erscheint an einigen Stellen problembehaftet. Die Studienpopulationen unterlagen in den meisten Untersuchungen einer Reihe von Ausschlusskriterien, die eine gewisse Positiv-Auswahl gegenüber dem Patientengut in der Versorgungsrealität aufweisen. Darüber hinaus kann vermutet werden, dass aufgrund der i. d. R. recht engmaschigen Kontrolle die Compliance bzgl. der Medikamenteneinnahme im Rahmen von Studien gegenüber dem Versorgungsalltag eher erhöht ist und somit negative Auswirkungen auf das medizinische Ergebnis der Therapie und somit auch auf die Kosteneffektivität aufweisen kann.

Soweit die Kostenseite angesprochen ist, ist in Modellen, die für andere Gesundheitssysteme entwickelt worden sind, deren Rahmen zugrunde gelegt worden. Eingesetzte Mengen von Ressourcen sowie deren monetäre Bewertung unterscheiden sich aber zwischen den Gesundheitssystemen, so dass nur eine begrenzte Übertragbarkeit gegeben ist. In zwei Publikationen wurde eine Übertragung auf den deutschen Kontext durchgeführt. Ein Vergleich der Preise in der Statin-Therapie mit dem deutschen Kontext wurde auch im vorliegenden HTA-Bericht durchgeführt.

#### **5.7.4 Forschungsbedarf**

Für den Bereich der ökonomischen Evaluation liegen bereits einige aussagekräftige Untersuchungen zum Einsatz der Statine sowohl in der Primär- als auch in der Sekundärprävention vor. Diese wurden jedoch außerhalb des deutschen Kontextes durchgeführt. Es bestehen bereits einige Veröffentlichungen, die eine Übertragung der Ergebnisse auf den deutschen Kontext unter Einbeziehung deutscher Kostendaten vornehmen. Insbesondere aufgrund der Schwierigkeiten im Vergleich der Kostendaten anderer Staaten mit Deutschland und der erst kürzlichen Einführung des DRG-Systems in Deutschland erscheint im Bereich der Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf den deutschen Kontext weiterer Forschungsbedarf gegeben.

## **6 Vergleich der vorliegenden Arbeit mit dem DIMDI-HTA „Einsatz von Statinen in der Primärprävention“**

Im Folgenden soll ein Vergleich zwischen der vorliegenden Arbeit und dem DIMDI-HTA von Rosian et al.<sup>97</sup> zum Thema „Einsatz von Statinen in der Primärprävention“ durchgeführt werden. Dabei sollen Übereinstimmungen und Unterschiede in der Fragestellung, der Methodik und den Ergebnissen dargestellt werden.

### **6.1 Fragestellung**

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der gesundheitsökonomischen Relevanz von Statinen in der medikamentösen Therapie der Hypercholesterinämie. Dabei wird sowohl der Einsatz in der Primär- als auch der Sekundärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen betrachtet. Der HTA von Rosian et al. fokussiert auf die Primärprävention sowohl kardiovaskulärer als auch nicht-kardiovaskulärer Erkrankungen. Eine thematische Überschneidung der beiden HTAs findet sich demnach in der gesundheitsökonomischen Evaluation des Einsatzes von Statinen in der Primärprävention kardiovaskulärer Erkrankungen.

### **6.2 Methodik**

Als Grundlage beider Arbeiten diente eine systematische Literaturrecherche in einer Vielzahl relevanter medizinischer Datenbanken. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurde im Zeitraum vom 1.1.1999 bis Dezember 2004 die Literatursuche vorgenommen, für den HTA von Rosian et al. von 1998 bis 2004.

Die Selektionskriterien hinsichtlich der Intervention beinhalteten bei Rosian et al. den Vergleich der Statin-Therapie mit nicht-medikamentösen Verfahren (wie z. B. Lebensstiländerung, Rauchentwöhnung, Diät) oder anderen medikamentösen Therapien (z. B. Aspirin) oder keiner Therapie. In der vorliegenden Arbeit wurden gesundheitsökonomische Publikationen selektiert, die auf der Grundlage randomisierter placebo-kontrollierter Studien entstanden sind.

In beiden Arbeiten wurden Kosten-Effektivitäts- sowie Kosten-Nutzwert-Analysen mit oder ohne Modellrechnung eingeschlossen. In der vorliegenden Arbeit wurden zusätzlich identifizierte Kosten-Konsequenzen-Studien berücksichtigt.

Im Rahmen des HTAs von Rosian et al. wurden 7 Studien, in der vorliegenden Arbeit 4 Studien in die Bewertung eingeschlossen. Zwei Studien Von Hout 2001 und Ebrahim et

---

<sup>97</sup> vgl. Rosian et al. 2006

al. 1999 finden sich in beiden HTAs. Bei Rosian et al. findet sich zusätzlich eine Publikation von Blake et al. 2002, die neben der Statin-Therapie ein vor der Behandlung eingesetztes C-reaktives Screening evaluiert. Eine weitere bei Rosian et al. eingeschlossene Publikation von Hoerger et al. 2002 fokussiert auf die Subgruppe der Diabetiker. Darüber hinaus ist bei der Publikation von Spaans et al. 2002 die alternative Behandlung nicht erkennbar. Die Publikation von Brown/Garber wurde in die vorliegende Arbeit nicht eingeschlossen. Bei der Publikation von Caro et al. 2000 handelt es sich um eine Übertragung der Ergebnisse von WOSCOPS auf Belgien. Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden zusätzlich die Publikationen von Caro zu WOSCOPS sowie die Publikation einer Kosten-Konsequenzen-Analyse von Gotto zu AFCAPS/TexCAPS einbezogen.

### **6.3 Ergebnisse**

Im Rahmen des HTAs von Rosian et al. konnten im Rahmen der Primärprävention inkrementelle Kosten-Effektivitäts-Raten von 7.804 € bis zu 51.800 € pro gewonnenem Lebensjahr ermittelt werden. In der vorliegenden Arbeit wurden Kosten-Effektivitäts-Raten von 8.714 € bis 51.400 € ermittelt. Insgesamt zeigt sich trotz der z. T. unterschiedlich eingeschlossenen Publikationen, insbesondere aufgrund des Einschlusses des HTAs von Ebrahim et al. 1999 in beide Arbeiten ein sehr vergleichbares Ergebnis bzgl. der Kosteneffektivität des Einsatzes von Statinen in der Primärprävention kardiovaskulärer Ereignisse.



## 7 Anhang

### Datenbank-Suchstrategien

Dokument 3: Datenbank-Suchstrategien

Datenbank: Embase

Software: Ovid

Datum der Recherche: 23.11.2004

Einschränkungen: Publikationen ab dem 01.01.1999; Studien den Menschen betreffend

Recherche-schritt	Suchbegriff	Treffer
#1	VASCULAR-DISEASE ALL SUBHEADINGS	3104
#2	ISCHEMIC HEART DISEASE	6346
#3	HEART INFARCTION	12860
#4	MYOCARDIAL INFARCTION	7490
#5	HEART ISCHEMIA	5046
#6	BRAIN ISCHEMIA	3772
#7	BRAIN INFARCTION	2550
#8	OCCLUSIVE CEREBROVASCULAR DISEASE	485
#9	HYPERCHOLESTEROLEMIA	3566
#10	HYPERCHOLESTEROLEMIA ALL SUBHEADINGS	3073
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	32252
#12	PRIMARY PREVENTION OR SECONDARY PREVENTION	3263
#13	#11 AND #12	1085
#14	RANDOM*	47480
#15	RANDOMIZED-CONTROLLED-TRIAL" ALL SUBHEADINGS	19515
#16	RANDOMIZATION ALL SUBHEADINGS	7363
#17	#14 OR #15 OR #16	47480
#18	#11 AND #17	3335
#19	HYDROXYMETHYLGLUTARYL-COENZYME-A-REDUCTASE-INHIBITOR ALL SUBHEADINGS	3962

Anhang

#20	ATORVASTATIN- ALL SUBHEADINGS	1991
#21	CERIVASTATIN- ALL SUBHEADINGS	548
#22	COMPACTIN- ALL SUBHEADINGS	90
#23	DALVASTATIN ALL SUBHEADINGS	0
#24	FLUINDOSTATIN ALL SUBHEADINGS	786
#25	MEVINOLIN- ALL SUBHEADINGS	1192
#26	MEVINOLINIC-ACID ALL SUBHEADINGS	2
#27	MONACOLIN-J ALL SUBHEADINGS	1
#28	MONALCOIN-L ALL SUBHEADINGS	1
#29	PITAVASTATIN- ALL SUBHEADINGS	90
#30	PRAVASTATIN- ALL SUBHEADINGS	1693
#31	ROSUVASTATIN ALL SUBHEADINGS	412
#32	SIMVASTATIN ALL SUBHEADINGS	2363
#33	STATINE- ALL SUBHEADINGS	100
#34	STATINE-DERIVATIVE ALL SUBHEADINGS	456
#35	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34	6767
#36	FLUVASTATIN	172
#37	# 35 OR #36	6769
#38	#11 AND #37	3005
#39	#17 AND #38	485
#40	HUMAN- ALL SUBHEADINGS	598775
#41	#39 AND #40	482
#42	#11 AND #12 AND #37	434
#43	#17 AND #42	76
#44	#40 AND #43	76
#45	CARDIOVASCULAR DISEASE	12417
#46	MORTALITY	38699
#47	STROKE	13209
#48	CEREBROVASCULAR EVENT	43

Anhang

#49	META-ANALYSIS ALL SUBHEADINGS	4868
#50	SYSTEMATIC-REVIEW ALL SUBHEADINGS	1814
#51	#11 OR #45 OR #46 OR #47 OR #48	79401
#52	#17 OR #49 OR #50	51864
#53	#37 AND #40 AND #51 AND #52	1461

Datenbank: Medline

Software: Ovid

Datum der Recherche: 23.11.2004

Einschränkungen: Publikationen ab dem 01.01.1999; Studien den Menschen betreffend

Recherche-schritt	Suchbegriff	Treffer
#1	VASCULAR-DISEASE ALL SUBHEADINGS	2497
#2	ISCHEMIC HEART DISEASE	2932
#3	HEART INFARCTION	292
#4	MYOCARDIAL INFARCTION	26465
#5	HEART ISCHEMIA	57
#6	BRAIN ISCHEMIA	3772
#7	BRAIN INFARCTION	7740
#8	OCCLUSIVE CEREBROVASCULAR DISEASE	58
#9	HYPERCHOLESTEROLEMIA	6386
#10	HYPERCHOLESTEROLEMIA ALL SUBHEADINGS	4054
#11	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 OR #10	45208
#12	PRIMARY PREVENTION OR SECONDARY PREVENTION	7231
#13	#11 AND #12	1224
#14	RANDOM*	140280
#15	RANDOMIZED-CONTROLLED-TRIAL ALL SUBHEADINGS	21124
#16	RANDOM-ALLOCATION	12409
#17	#14 OR #15 OR #16	140280
#18	#11 AND #17	5286

#19	HYDROXYMETHYLGLUTARYL-COENZYME-A- REDUCTASE-INHIBITOR ALL SUBHEADINGS	3622
#20	ATORVASTATIN	1151
#21	CERIVASTATIN	419
#22	COMPACTIN	106
#23	DALVASTATIN	0
#24	DALVASTATINE	0
#25	FLUINDOSTATIN	0
#26	MEVINOLIN	0
#27	MEVINOLINIC-ACID	0
#28	MONACOLIN-J	1
#29	MONALCOIN-L	1
#30	PITAVASTATIN	58
#31	PRAVASTATIN	1152
#33	ROSUVASTATIN	190
#34	SIMVASTATIN	1546
#35	STATINE*	4225
#36	#19 OR #20 OR #21 OR #22 OR #23 OR #24 OR #25 OR #26 OR #27 OR #28 OR #29 OR #30 OR #31 OR #32 OR #33 OR #34 OR #35	6987
#37	FLUVASTATIN	485
#38	#37 OR #36	7074
#39	CARDIOVASCULAR DISEASE	12450
#40	MORTALITY	114879
#41	STROKE	29270
#42	CEREBROVASCULAR EVENT	110
#43	META-ANALYSIS	7535
#44	SYSTEMATIC-REVIEW	0
#45	#11 OR #39 OR #40 OR #41 OR #42	178368
#46	HUMAN	362146
#47	#17 OR #43 OR #44	144276

---

#48	#38 AND #45 AND #47	780
-----	---------------------	-----

---

Datenbank: Cochrane Library  
Website: <http://www.cochrane.de>  
Datum der Recherche: 30.11.2004

Recherche-schritt	Suchbegriff	Treffer
#1	STATIN	2
#2	HYPERCHOLESTEROLEMIA	0
#3	CHOLESTEROL	22

Datenbank: AHCPR (Agency for Health Care Research and Quality)  
Website: <http://www.ahcpr.gov>  
Datum der Recherche: 30.11.2004

Recherche-schritt	Suchbegriff	Treffer
#1	HYPERCHOLESTEROLEMIA	79

Datenbank: DARE (Database of Abstract of Reviews of Effects)  
Website: <http://www.igm.nlm.nih.gov>  
Datum der Recherche: 30.11.2004

Recherche-schritt	Suchbegriff	Treffer
#1	STATIN	57
#2	HYPERCHOLESTEROLEMIA	40
#3	#2 AND #3	9

Datenbank: NHS EED (NHS Economic Evaluation Database)  
Website:  
Datum der Recherche: 30.11.2004

Anhang

---

Recherche-schritt	Suchbegriff	Treffer
#1	STATIN	87
#2	HYPERCHOLESTEROLEMIA	98
#3	#2 AND #3	15

Datenbank: HTA Database

Website:

Datum der Recherche: 30.11.2004

Recherche-schritt	Suchbegriff	Treffer
#1	STATIN	18
#2	HYPERCHOLESTEROLEMIA	8
#3	#2 AND #3	3

## 8 Literaturverzeichnis

### 8.1 Internetpublikationen

Gesundheitsberichterstattung des Bundes: [http://www.gbe-bund.de/pls/gbe/ergebnisse.prc\\_tab?fid=1865&suchstring=kardiovaskuläre\\_erkrankung&query\\_id=&sprache=d&fund\\_typ=DEF&methode=1&vt=&verwandte=1&page\\_ret=0&seite=1&pdf\\_nr=1&p\\_news=&p\\_sprachkz=D&p\\_uid=gast&p\\_aid=4115302&hlp\\_nr=3&p\\_janein=J](http://www.gbe-bund.de/pls/gbe/ergebnisse.prc_tab?fid=1865&suchstring=kardiovaskuläre_erkrankung&query_id=&sprache=d&fund_typ=DEF&methode=1&vt=&verwandte=1&page_ret=0&seite=1&pdf_nr=1&p_news=&p_sprachkz=D&p_uid=gast&p_aid=4115302&hlp_nr=3&p_janein=J);  
Zugriff am 10.01.2006.

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen; Methoden, Version 2.0; 19.12.2006: [http://www.iqwig.de/download/Methoden\\_IQWiG\\_V-2-0.pdf](http://www.iqwig.de/download/Methoden_IQWiG_V-2-0.pdf); Zugriff am 03.07.2007.

Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK) AWMF online: <http://www.uni-duesseldorf.de/WWW/AWMF/II/019-001.htm>; Zugriff am 10.01.2006.

Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Neurologie – Akute zerebrale Ischämie; AWMF online: <http://www.uni-duesseldorf.de/awmf/II/030-075.htm>; Zugriff am 10.01.2006.

OECD Health Data: Purchasing Power Parities (PPP), PPP Data. Februar 2006, <http://www.oecd.org/dataoecd/61/56/1876133.xls>; Zugriff am 11.02.2006.

SGB V: [http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb\\_5/gesamt.pdf](http://www.gesetze-im-internet.de/bundesrecht/sgb_5/gesamt.pdf); Zugriff am 03.07.2007.

Rosian, I., Pichlbauer, E., Stürzlinger, H. (2006). "Einsatz von Statinen in der Primärprävention." DAHTA-DIMDI. [http://gripsdb.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/Documents-display;jsessionid=8200139C5FE329EDE1C0169C6E506799#\\_DEFANCHOR](http://gripsdb.dimdi.de/websearch/servlet/FlowController/Documents-display;jsessionid=8200139C5FE329EDE1C0169C6E506799#_DEFANCHOR) ; Zugriff am 03.07.2007.

Statistisches Bundesamt; Sterbefälle in Deutschland 2004; <http://www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab20.php>; Zugriff am 16.01.2006.

Statistisches Bundesamt Kosten 2002 nach Krankheitsklassen und Alter in EUR je Einwohner der jeweiligen Altersgruppe; <http://www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab23.php>; Zugriff am 16.01.2006.

Statistisches Bundesamt; Gesundheitsausgaben; [http://www.destatis.de/themen/d/thm\\_gesundheit.php](http://www.destatis.de/themen/d/thm_gesundheit.php); Zugriff am 28.08.2007.

Statistisches Bundesamt; Todesursachen in Deutschland - Fachserie 12 Reihe 4 – 2003; <http://www->

[ec.destatis.de/csp/shop/sfg/vollanzeige.csp?ID=1015954&cmspath=struktur,vollanzeige.csp&CSPCHD=000000010002S4qslO1nuO1752572878](http://ec.destatis.de/csp/shop/sfg/vollanzeige.csp?ID=1015954&cmspath=struktur,vollanzeige.csp&CSPCHD=000000010002S4qslO1nuO1752572878), Zugriff am 10.01.2006.

Statistisches Bundesamt; Bevölkerung; <http://www.destatis.de/basis/d/bevoe/bevoegra2.php>; Zugriff am 17.01.2006.

Statistisches Bundesamt; Verbraucherpreisindex für Deutschland  
[http://www.destatis.de/themend/thm\\_preise.htm# Verbraucherpreise](http://www.destatis.de/themend/thm_preise.htm#Verbraucherpreise); Zugriff am 17.01.2006.

Wikipedia, Angina pectoris: [http://de.wikipedia.org/wiki/Angina\\_pectoris](http://de.wikipedia.org/wiki/Angina_pectoris); Zugriff am 10.01.2006.

Wikipedia, Myokardinfarkt: <http://de.wikipedia.org/wiki/Myokardinfarkt>; Zugriff am 10.01.2006.

Wikipedia, Herzrhythmusstörung: <http://de.wikipedia.org/wiki/Herzrhythmusst%C3%B6rung>; Zugriff am 10.01.2006.

Wikipedia, Schlaganfall: <http://de.wikipedia.org/wiki/Schlaganfall#Definition>; Zugriff am 11.01.2006.

## 8.2 Zeitschriftenartikel und Bücher

Antes, G., Bassler, D. et al. (2003). Evidenz-basierte Medizin. Stuttgart, Thieme Verlag.

Assmann, G. and Schulte, H. (1992). "Relation of high-density lipoprotein cholesterol and triglycerides to incidence of atherosclerotic coronary artery disease (the PROCAM experience). Prospective Cardiovascular Münster Study." Am J Cardiol **70**: 733-37.

Attanasio, E., Russo, P. et al. (2001). "Cost-minimization analysis of simvastatin versus atorvastatin for maintenance therapy in patients with coronary or peripheral vascular disease." Clin-Ther **23**(2): 276-283.

Badia, X., Russo, P. et al. (1999). "A comparative economic analysis of simvastatin versus atorvastatin: Results of the surrogate marker cost-efficacy (SMaC) study." Clin-Ther **21**(10): 1788-1796.

Breyer, F., Zweifel, P. et al. (2005). Gesundheitsökonomik. Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag.



- Caro (1997). "The West of Scotland coronary prevention study: economic benefit analysis of primary prevention with pravastatin." BMJ **315**:1577-1582.
- Chevalier, C., Giral, P. et al. (2002). "Adherence to national guidelines for lipid management and use of statins." Rev-Epidemiol-Sante-Publ **50**(5): 463-473.
- Chung, K. C., Pomerantz, K. et al. (2000). "Cost of cerivastatin in cost-effectiveness study [4] (multiple letters)." Am-J-Health-Syst-Pharm **57**(18): 1712-1713.
- Classen, M., Diehl, V. et al. (2004). Innere Medizin. München, Wien, Baltimore, Urban & Schwarzenberg.
- Cobos, A., Jovell, A. J. et al. (1999). "Which statin is most efficient for the treatment of hypercholesterolemia? A cost-effectiveness analysis." Clin-Ther **21**(11): 1924-1936.
- Conroy, R. M., Pyorala, K. et al. (2003). "Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project." Eur Heart J **24**: 987-1003.
- Ebrahim, S., Davey Smith, G. et al. (1999). "What role for statins? A review and economic model." Health-Technol-Assess **3**(19).
- Ganz, D. A., Kuntz, K. M. et al. (2000). "Cost-effectiveness of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A reductase inhibitor therapy in older patients with myocardial infarction." Ann Intern Med **132**(10): 780-7.
- Glasziou, P. P., Eckermann, S. D. et al. (2002). "Cholesterol-lowering therapy with pravastatin in patients with average cholesterol levels and established ischaemic heart disease: Is it cost-effective?" Med-J-Aust **177**(8): 428-434.
- Gotto, A. M. (2000). "Effect of lovastatin on cardiovascular resource utilisation and costs in the air force / Texas coronary arteriosclerosis prevention study (AFCAPS/TexCAPS)." Am J Cardiol **86**: 1176-1181.
- Grundy, S. M., Cleeman, J. I. et al. (2004). "Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines." Circulation **110**: 227-39.

- Hamilton, V. H., Perreault, S. et al. (1998). "Cost-effectiveness of various lovastatin dosages for preventing coronary heart disease." Cardiol-Rev **15**(11): 41-44.
- Hammermeister, K. and Gethoffer, H. (2003). "Reducing major vascular events among VA primary care patients: An extraordinary opportunity." Clin-Cornerstone **5**(SUPPL.): S2-S10.
- Hay, J. W., Yu, W. M. et al. (1999). "Pharmacoeconomics of Lipid-Lowering Agents for Primary and Secondary Prevention of Coronary Artery Disease." Pharmacoeconomics **15**(1): 47-74.
- Henshall, C., Oortwijn, W. J. et al. (1997). "Priority setting for health technology assessment. Theoretical considerations and practical approaches." Int J Technol Assess Health Care **13**(2):144-185.
- Herman, W. H., Alexander, C. M. et al. (1999). "Effect of simvastatin treatment on cardiovascular resource utilization in impaired fasting glucose and diabetes: Findings from the scandinavian simvastatin survival study." Diabetes-Care **22**(11): 1771-1778.
- Herold, G. (2005). Innere Medizin. Köln, Herold Verlag.
- Hilleman, D. E., Heineman, S. M. et al. (2000). "Pharmacoeconomic assessment of HMG-CoA reductase inhibitor therapy: An analysis based on the CURVES study." Pharmacotherapy **20**(7 I): 819-822.
- Hilleman, D. E., Phillips, J. O. et al. (1999). "A population-based treat-to-target pharmacoeconomic analysis of HMG-CoA reductase inhibitors in hypercholesterolemia." Clin-Ther **21**(3): 536-562.
- Jackson, J. D. (1999). "Economics and cost-effectiveness in evaluating the value of cardiovascular therapy: Lipid-lowering therapies - An industry perspective." Am-Heart-J **137**(5): S105-S110.
- Jönsson, B., Cook, J. R. et al. (1999). "The cost-effectiveness of lipid lowering in patients with diabetes: Results from the 4S trial." Diabetologia **42**(11): 1293-1301.

- Kreuzer, J. and Kubler, W. (2001). "Sekundärprävention nach Herzinfarkt. Therapeutische Effizienz--Kosten-Nutzen-Relation. [Secondary prevention after cardiac infarct; therapeutic efficiency--cost-benefit ratio]." Internist (Berl) **42**(5): 713-9.
- Lauterbach, K. and Schrappe, M (2004). Gesundheitsökonomie, Qualitätsmanagement und Evidence-based Medicine. Stuttgart, New York, Schattauer Verlag.
- Law, M. R., Wald, N. J. et al. (1994). "Systematic underestimation of association between serum cholesterol concentration and ischaemic heart disease in observational studies: data from the BUPA study." Brit Med J **308**: 363-66.
- Maclaine, G. D. H. and Patel, H. (2001). "A Cost-Effectiveness Model of Alternative Statins to Achieve Target LDL-Cholesterol Levels." IJCP **55**(4): 243-249.
- Martin, M. J., Hulley, S. B. et al. (1986). "Serum cholesterol, blood pressure and mortality: implications from a cohort of 361662 men." Lancet **43**: 933-936.
- McKenney, J. M. (1998). "The cost of treating dyslipidaemia using National Cholesterol Education Program (NCEP) guidelines." Pharmacoeconomics **14**(SUPPL. 3): 19-28.
- McPherson, R., Hanna, K. et al. (2001). "Cerivastatin versus branded pravastatin in the treatment of primary hypercholesterolemia in primary care practice in Canada: A one-year, open-label, randomized, comparative study of efficacy, safety, and cost-effectiveness." Clin-Ther **23**(9): 1492-1507.
- Niewada, M. and Filipiak, K. J. (2001). "Cost-effectiveness of therapy with statins." Pol-Prz-Kardiol **3**(2): 153-157.
- Pedersen, T. R., Olsen, A. G. et al. (1998). "Lipoprotein changes and reduction in the incidence of major coronary heart disease events in the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S)." Circulation **97**: 1453-60.
- Phillips, C., Smith, R. et al. (2000). "Secondary prevention with statin therapy: A budgetary-impact assessment for UK primary care." J-Med-Econ **3**(21-33): 21-33.
- Probstfield, J. L. (2003). "How cost-effective are new preventive strategies for cardiovascular disease?" Am-J-Cardiol **91**(10 SUPPL. 1): 22G-27G.

- Prosser, L. A., Stinnett, A. A. et al. (2000). "Cost-Effectiveness of Cholesterol-Lowering Therapies according to SElected Patient Characteristics." Ann Int Med **132**: 769-778.
- Reckless, J. P. D. (2000). "Cost-effectiveness of statins." Curr-Opin-Lipidology **11**(4): 351-356.
- Rubins, H. B., Robins, S. J. et al. (1999). "Gemfibrozil for the secondary prevention of coronary heart disease in men with low levels of high-density lipoprotein cholesterol. Veterans Affairs High-Density Lipoprotein Cholesterol Intervention Trial Study Group." N Eng J Med **341**: 410-418.
- Rumboldt, Z. and Rumboldt, M. (2002). "Pharmacoeconomics of the statin drugs." Period-Biol **104**(1): 107-112.
- Schöffski, O., Glaser, P. et al. (2002). Gesundheitsökonomische Evaluation. Berlin, Heidelberg, New York, Springer Verlag.
- Schwartz, F. W., Badura, B. et al. (2003). Public Health. München, Jena, Urban & Fischer.
- Schwartz, J. S. (1999). "Comparative economic data regarding lipid-lowering drugs." Am-Heart-J **137**(5): S97-S104.
- Scuffham, P. A. and Chaplin, S. (2004). "An economic evaluation of fluvastatin used for the prevention of cardiac events following successful first percutaneous coronary intervention in the UK." Pharmacoeconomics **22**(8): 525-535.
- Siebert, U., Behrend, C. et al. (1999). Entwicklung eines Kriterienkataloges zur Beschreibung und Bewertung ökonomischer Evaluationsstudien in Deutschland. Baden-Baden, Nomos.
- Siebert, U., Mühlberger, N. et al. (1999). Technology Assessment for Health Care: A tool for explicitly evaluating economic studies. München, MMV Medizin.
- Smith, D. G., Leslie, S. J. et al. (1999). "Cost of treating to a modified european atherosclerosis society LDL-C target. Comparison of atorvastatin with fluvastatin, pravastatin and simvastatin." Clin-Drug-Invest **17**(3): 185-193.

- Smith, D. G. and McBurney, C. R. (2003). "An economic analysis of the Atorvastatin Comparative Cholesterol Efficacy and Safety Study (ACCESS)." Pharmacoeconomics **21**(SUPPL. 1): 13-23.
- Szucs, T. D. (2000). "Cost effectiveness of pravastatin in secondary coronary prevention in patients with myocardial infarct or unstable angina in germany. An analysis on the basis of the lipid trial." Herz **25**(5): 487-494.
- Szucs, T. D., Klose, G. et al. (2004). "Kosteneffektivität von Atorvastatin zur Prävention der koronaren Herzkrankheit." Dtsch med Wochenschr **129**: 1420-1424.
- Tarraga Lopez, P. J., Celada Rodriguez, A. et al. (2001). "Cost-effectiveness analysis of atorvastatin versus simvastatin as lipid-lowering treatment for primary care patients with hypercholesterolaemia." Aten-Prim **27**(1): 18-24.
- Tsevat, J., Kuntz, K. M. et al. (2001). "Cost-effectiveness of pravastatin therapy for survivors of myocardial infarction with average cholesterol levels." Am-Heart-J **141**(5): 727-734.
- van Hout, B. A. and Simoons, M. L. (2001). "Cost-effectiveness of HMG coenzyme reductase inhibitors." Eur J Heart **22**: 751-761.
- Wasem, J. and Hessel, F. Die Krankenversicherung in einer alternden und schrumpfenden Gesellschaft. Münsteraner Reihe Versicherungswissenschaftlicher Beiträge, Band 86. Karlsruhe, Verlag Versicherungswirtschaft.
- Welte, R. and Leidl, R. (1999). Übertragung der Ergebnisse ökonomischer Evaluationsstudien aus dem Ausland auf Deutschland: Probleme und Lösungsansätze. Baden-Baden, Nomos.
- Wilson, K., Marriott, J. et al. (2003). "A Model to Assess the Cost Effectiveness of Statins in Achieving the UK National Service Framework Target Cholesterol Levels." Pharmacoeconomics **21**(Suppl. 1): 1-11.
- Wilson, P. W., Castelli, W. P et al. (1987). "Coronary risk prediction in adults." Am J Cardiol **59**: 91G-94G.
- Zentner, A., Velasco-Garrido, M. et al. (2005) Methoden zur vergleichenden Bewertung pharmazeutischer Produkte. Health Technology Assessment **13**.

## **Danksagung**

Mein Dank an dieser Stelle gilt in Bezug auf meine bisherige wissenschaftliche Tätigkeit am Lehrstuhl für Medizin-Management insbesondere Herrn Prof. Dr. Jürgen Wasem sowie Frau Dr. Petra Schnell-Inderst, von denen ich viel gelernt habe.