

Kosten-Nutzen-Effektivität von Clopidogrel bei akutem Koronarsyndrom

Langzeitbehandlung, sekundäre Prophylaxe, Koronarintervention

Matthias Bramkamp¹, Thomas D. Szucs²

¹Departement für Innere Medizin, Universitätsspital Zürich, Schweiz,
²Institut für Sozial- und Präventivmedizin, Universität Zürich, Schweiz.

Eingang:
21. Dezember 2006;
Annahme Revision:
16. Juli 2007

Schlüsselwörter:

Kosten-Nutzen-Effektivität · Clopidogrel · Akutes Koronarsyndrom

Herz 2008;33:60–70

DOI 10.1007/
s00059-008-2953-1

Zusammenfassung

Kardiovaskuläre Erkrankungen verursachen weltweit immense Kosten im Gesundheitswesen. Neue Therapieoptionen können Ereignisse und teure Folgehospitalisationen vermeiden. Der Arzt möchte seinen Patienten die bestmögliche Therapie zukommen zu lassen. Bei gestiegenem Kostenbewusstsein besonders im niedergelassenen Bereich ist es jedoch notwendig zu untersuchen, welche Patientengruppen von diesen neuen und häufig ebenfalls kostenintensiven Therapien langfristig profitieren. Diese

besonders vor dem Hintergrund der ethischen Verantwortung recht zwiespältige Situation macht Kosten-Nutzen-Untersuchungen auch in der Zukunft unverzichtbar. Der vorliegenden Übersicht kann entnommen werden, in welchen Konstellationen die Gabe von Clopidogrel sowohl auf Kosten- als auch auf medizinischer Nutzenseite besonders geeignet ist. In den meisten hier zitierten Arbeiten erwies sich die Gabe als gerechtfertigt und lag im Rahmen anderer kosteneffektiver Therapien bei kardiovaskulären Krankheiten.

Pharmacoeconomic Evaluation of Clopidogrel in Acute Coronary Syndromes. Long-Term Treatment, Secondary Prophylaxis, and Percutaneous Coronary Intervention

Key Words:

Cost-effectiveness · Clopidogrel · Acute coronary syndromes

Abstract

Clopidogrel, a thienopyridine antiplatelet agent, is an adenosine diphosphate (ADP) receptor antagonist. Clopidogrel inhibits ADP binding to its platelet receptor and subsequent ADP-mediated activation of the glycoprotein IIb/IIIa complex, thus inhibiting platelet aggregation. Clopidogrel irreversibly modifies the ADP receptor so platelets are affected for the remainder of their life span.

The treatment of acute coronary syndromes consists of an inpatient diagnosis and inpatient treatment usually done in an emergency room and intensive care unit and a long-term secondary prophylaxis of the underlying condition, coronary artery disease. Therefore, efficacy of different treatments and their implication on costs have to be examined over a long time period. The cost perspective (hospital, society, country) is another important point. In each country different charges for drugs, medical procedures and hospitalization are existing; varying drug costs may

result in a more or less cost-effective ratio of a treatment. Furthermore, not only direct medical costs, but also implications on indirect costs should be taken into account when measuring cost-effectiveness of treatments.

Worldwide, cardiovascular diseases account for a significant burden of hospital and societal costs. In particular for colleagues running their own private practice, cost-consciousness has become important in recent times. On the other hand, there has to be carried the duty to accord patients the best possible treatment. This – against the background of ethical responsibility, physicians can come into a conflict – continues to require cost-effectiveness studies in the future. By means of the set-forth results configurations can be seen in which clopidogrel has both, a benefit on the medical and on the economic side of view. From most of the quoted analyses application of clopidogrel was warrantable and the scope of costs within the amount of established cardiovascular therapies.

Clopidogrel

Clopidogrel (Plavix[®], Iscover[®]) ist ein Thrombozytenaggregationshemmer und gehört zur Gruppe der Thienopyridine [1]. Ticlopidin wurde als erster Wirkstoff dieser Klasse entwickelt, weist jedoch beträchtliche hämatologische Nebenwirkungen auf. Clopidogrel, eine modifizierte Molekularstruktur von Ticlopidin, hat

eine vergleichbare Wirksamkeit bei deutlich geringeren Nebenwirkungen.

Der Wirkungsmechanismus der Thienopyridine basiert auf einer selektiven, irreversiblen Bindung des ADP-(Adenosindiphosphat-)Rezeptors P2Y₁₂ an der Thrombozytenoberfläche. Bei der Thrombozytenaggregation wird dieser Rezeptor durch ADP aktiviert

und löst über eine Zellreaktion die Aktivierung des Glykoprotein-(GP-)IIb/IIIa-Rezeptors aus. Dieser bindet Fibrinogen an die Thrombozytenoberfläche und führt somit zur Thrombozytenaggregation. Clopidogrel blockiert diese ADP-vermittelte Aktivierung des GP-IIb/IIIa-Rezeptor-Komplexes und unterdrückt somit die Bindung von Fibrinogen an die Thrombozytenoberfläche.

Clopidogrel ist zur Prävention atherothrombotischer Ereignisse nach Herzinfarkt und nach ischämischem Insult, bei akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung und bei Patienten mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) indiziert. Die Wirksamkeit für diese Indikationen wurde größtenteils durch die CURE-Studie (Clopidogrel in Unstable angina to prevent Recurrent Events) untermauert, die als Ziel hatte, die Effektivität von Clopidogrel zusätzlich zu Acetylsalicylsäure (ASS) bei akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung zu untersuchen [2] (Tabelle 1). Diese doppelblind-randomisierte, plazebokontrollierte Multicenterstudie, an der sich insgesamt 482 verschiedene Kli-

niken beteiligten, zeigte, dass die Langzeitbehandlung mit Clopidogrel zusätzlich zu ASS das relative Risiko für den kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärem Tod, Myokardinfarkt und zerebrovaskulärem Insult bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom um 20% senkt. Eine höhere Blutungskomplikationsrate musste jedoch in der Clopidogrelgruppe im Vergleich zur Plazebogruppe in Kauf genommen werden (Blutungsrisiko „major bleeding“: Plazebo + ASS: 2,7% vs. Clopidogrel + ASS: 3,7%; Blutungsrisiko „minor bleeding“: Plazebo + ASS: 2,4% vs. Clopidogrel + ASS: 5,1%).

Die CAPRIE-Studie (Clopidogrel versus Aspirin in Patients at Risk of Ischaemic Events) untersuchte die Wirksamkeit von Clopidogrel als Sekundärprophylaxe bei Patienten mit bereits durchgemachtem atherothrombotischem Ereignis [3] (Tabelle 1). Einschlusskriterien waren Patienten mit Myokardinfarkt, Hirnschlag oder symptomatischer PAVK. Insgesamt 19 185 Patienten wurden in die beiden Gruppen (Clopidogrel + Plazebo vs. ASS + Plazebo) randomisiert und über die Medikamenteneinnahmedauer von knapp 2 Jahren verfolgt. Clopidogrel reduzierte das

Tabelle 1. Übersicht der vorgestellten Clopidogrelstudien. ACS: akutes Koronarsyndrom; ASS: Acetylsalicylsäure; KHK: koronare Herzkrankheit; PAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Table 1. Summary of the examined clopidogrel studies. ACS: acute coronary syndrome; ASS: acetylsalicylic acid; KHK: coronary heart disease; PAVK: peripheral arterial occlusive disease.

Studie	Publikations-jahr	Patienten	Regime	Endpunkte	Ergebnisse (%)	Plazebo	Clopidogrel
CURE [2]	2001	12 562 Patienten mit ACS	Clopidogrel 300 mg Initialdosis, anschließend 75 mg/d (n = 6 259) vs. Plazebo (n = 6 303) (alle erhielten ASS) über durchschnittlich 9 Monate	Tod kardiovaskulärer Ursache, nichtfataler Myokardinfarkt oder Hirninfarkt	9,3*	11,4	
CAPRIE [3]	1996	19 185 Patienten mit Ischämie, Schlaganfall, Myokardinfarkt sowie PAVK	Clopidogrel 75 mg/d (n = 9 577) vs. ASS 325 mg/d (n = 9 566) über 1–3 Jahre	Neuer fataler oder nichtfataler ischämischer Hirninfarkt, Myokardinfarkt und anderer vaskulärer Tod	9,78*	10,64	
PCI-CURE [4]	2001	2 658 Patienten der CURE-Studie	Koronarintervention, Clopidogrel 300 mg Initialdosis, dann 75 mg/d (n = 1 313) vs. Plazebo (n = 1 345) (alle erhielten ASS) über durchschnittlich 9 Monate	Myokardinfarkt, kardiovaskulärer Tod, Notrevaskularisation 30 Tage nach Intervention	4,6*	6,4	
CREDO [5]	2002	2 116 Patienten bei elektiver Koronarintervention	Clopidogrel 300 mg Initialdosis, dann 75 mg/d über 1 Monat (n = 1 053) vs. 12 Monate (n = 1 063) (alle erhielten ASS)	Kombination aus Tod, Myokardinfarkt oder Hirninfarkt bis zu 1 Jahr, nur der kombinierte Endpunkt war signifikant, die Einzelpunkte nicht	8,5*	11,5	
CHARISMA [6]	2006	15 603 Patienten mit manifester KHK oder multiplen Risikofaktoren	Clopidogrel 75 mg/d (n = 7 802) oder Plazebo (n = 7 801) (alle erhielten ASS) über einen Zeitraum von 28 Monaten	Kombination aus Myokardinfarkt, Hirninfarkt oder Tod aus kardiovaskulärer Ursache	6,8	7,3	

*p < 0,05 zur Kontrollgruppe

relative Risiko für ein atherothrombotisches Ereignis (ischämischer zerebrovaskulärer Insult, Myokardinfarkt oder Tod aus vaskulärer Ursache) bei dieser Patientenpopulation um 8,7% (Blutungsrisiko Clopidogrel/ASS: Hirnblutung 0,33% vs. 0,47%; Gastrointestinalblutung 0,52% vs. 0,72%; Neutropenie Clopidogrel/ASS: 0,10% vs. 0,17%).

Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebungsmyokardinfarkt, die eine perkutane koronare Intervention erhielten, zeigte die PCI-(Percutaneous Coronary Intervention-)CURE-Studie (Clopidogrel + ASS) eine relative Risikoreduktion von ca. 30% für dieselben Endpunkte [4] (Tabelle 1). Die Studiengruppe wurde hier mit ASS und Clopidogrel vorbehandelt und erhielt eine Langzeitnachbehandlung mit beiden Substanzen, die Vergleichsgruppe erhielt ASS und in > 80% eine Kurzzeitbehandlung mit Clopidogrel nach koronarer Intervention.

Die CREDO-Studie (Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation) ließ an 2 116 Patienten Clopidogrel 300 mg vor Koronarintervention und anschließend 75 mg täglich über 1 Jahr gegenüber Placebo vor Koronarintervention und von Tag 29 bis Tag 365 vergleichen [5] (Tabelle 1). Alle Patienten erhielten Clopidogrel vom 1. bis zum 28. Tag und ASS vom 1. bis zum 365. Tag. Die 1-Jahres-Endpunkte waren kombinierter Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall, im 28-Tage-Beobachtungszeitraum kombinierter Tod, Myokardinfarkt oder notfallmäßige Revaskularisation. In der 1-Jahres-Gruppe zeigte sich für Clopidogrel eine relative Risikoreduktion von 26,9% für kombinierten Tod, Myokardinfarkt oder Schlaganfall (95%-Konfidenzintervall [CI]: 3,9–44,4%; $p = 0,02$; absolute Reduktion 3%). In der 28-Tage-Gruppe fand sich für Clopidogrel keine signifikante Reduktion der Risiken (kombinierter Tod, Myokardinfarkt oder notfallmäßige Revaskularisation; Reduktion 18,5%; 95%-CI: -14,2% bis 41,8%; $p = 0,23$). In einer Subgruppe, die Clopidogrel 6 h vor Koronarintervention erhielt, zeigte sich allerdings eine relative Risikoreduktion von 38,6% (95%-CI: -1,6% bis 62,9%; $p = 0,051$), verglichen mit keiner Reduktion bei Behandlung < 6 h vor Intervention. Das Blutungsrisiko war nach 1 Jahr für Clopidogrel nicht signifikant erhöht (8,8% Clopidogrel; 6,6% Placebo; $p = 0,07$).

Die CHARISMA-Studie (Clopidogrel for High Atherothrombotic Risk and Ischemic Stabilisation, Management and Avoidance) untersuchte bei 15 603 Patienten mit klinisch manifester koronarer Herzkrankheit (KHK) oder mit multiplen Risikofaktoren über 28 Monate die Gabe von Clopidogrel (75 mg/d) + ASS (75–162 mg/d) im Vergleich zu Placebo + ASS [6] (Tabelle 1). Die Endpunkte waren Myokardinfarkt, Schlaganfall oder der Tod kardiovaskulärer Ursache. Die Clopidogrelgruppe erreichte mit 6,8% und die

Placebogruppe mit 7,3% diese primären Endpunkte (relatives Risiko 0,93; 95%-CI: 0,83–1,05; $p = 0,22$). Die sekundären Endpunkte, so z.B. Hospitalisation bei ischämischen Ereignissen, lagen bei 16,7% und 17,9% (relatives Risiko 0,92; 95%-CI: 0,86–0,995; $p = 0,04$) und bei schweren Blutungen bei 1,7% und 1,3% (relatives Risiko 1,25; 95%-CI: 0,91–1,59; $p = 0,02$). Beim Tod kardiovaskulärer Ursache war die Clopidogrelgruppe der Placebogruppe unterlegen (3,9% vs. 2,2%; $p = 0,01$). In einer Subgruppenanalyse für thrombotische Ereignisse lag die Rate bei Clopidogrel bei 6,9% versus 7,9% bei Placebo (relatives Risiko 0,88; 95%-CI: 0,77–0,998; $p = 0,046$). Insgesamt war Clopidogrel in Kombination mit ASS hinsichtlich der Myokardinfarkt-, Schlaganfall- oder Todesvermeidung durch kardiovaskuläre Ursachen nicht signifikant besser als die alleinige ASS-Gabe.

Allerdings zeigten die CHARISMA-Untersucher bei Patienten mit durchgemachtem Myokardinfarkt, Schlaganfall oder symptomatischer PAVK an einer Subgruppe von 9 478 Patienten nach 27,6 Monaten signifikant niedrigere Raten für Myokardinfarkt-, Schlaganfall- oder Todesvermeidung durch kardiovaskuläre Ursache [6]. Die Clopidogrelgruppe lag mit 7,3% unter der Placebogruppe (Hazard-Ratio [HR] 8,83; 95%-CI: 0,72–0,96; $p = 0,01$). Hospitalisationen wurden signifikant reduziert: 11,4% versus 13,2% (HR 0,86; 95%-CI: 0,76–0,96; $p = 0,008$). Bei den schweren Blutungen lag die Rate bei 1,7% versus 1,5% ($p = 0,05$), bei den leichten bei 2,0 versus 1,35% ($p = 0,004$).

Pharmakoökonomie

Die Pharmakoökonomie hat in den letzten Jahren an Bedeutung gewonnen, einerseits durch die gestiegenen Kosten im Gesundheitswesen, andererseits durch das gestiegene Kostenbewusstsein und die Verantwortung gegenüber der Solidaritätsgemeinschaft bei begrenzten Ressourcen. So werden immer häufiger Fragestellungen wie etwa die folgenden untersucht: Besteht überhaupt die Notwendigkeit einer Verordnung? Wie groß ist der therapeutische Nutzen eines Medikaments? Ist die Wirkung wirklich nachweislich belegt? Ist die Verordnung zweckmäßig, d.h., wirkt die Arznei wirklich bei dem zu behandelnden speziellen Krankheitsbild? Wie ist die Wirksamkeit im Vergleich zu einem anderen Medikament? Wird durch die Verordnung bei der definierten Indikation eine Wirtschaftlichkeit erreicht, so dass z.B. auf lange Sicht Kosten der Solidargemeinschaft eingespart werden können? Wie groß ist die Kosten-Nutzen-Relation der Verordnung?

Eine ökonomische Evaluation eines Medikaments umfasst zwei Komponenten: auf der einen Seite den Ressourcenverbrauch und auf der anderen Seite den

Nutzen (Wirksamkeit). Der Ressourcenverbrauch wird in der Regel durch die Kosten bestimmt. Diese werden in drei verschiedene Gruppen eingeteilt: direkte, indirekte sowie intangible Kosten. Die direkten Kosten umfassen die direkt zugeordneten medizinischen und nichtmedizinischen Kosten. Beispiele für direkte medizinische Kosten sind die Medikamentenpreise, Verabreichungskosten, Kosten zur Behandlung der Nebenwirkungen, Patientenmonitoring usw. Dabei ist zu bemerken, dass verschiedene Determinanten die medizinischen Kosten beeinflussen: der Patient und seine Erkrankung, Diagnostik, Therapie, der Leistungserbringer und schließlich die ökonomischen Rahmenbedingungen und die geographische Lage, in der die Behandlung stattfindet. Die indirekten Kosten, auch als volkswirtschaftliche Kosten bezeichnet, beinhalten vor allem die Bewertung des Produktivitätsverlusts bzw. des Arbeitsausfalls aufgrund einer Erkrankung, aber auch die durch eine höhere Lebenserwartung entstehenden zukünftigen Kosten. Den intangiblen Kosten zugerechnet werden vor allem unerwünschte Begleitsymptome wie Stress, Angst und Schmerzen sowie die Verschlechterung der Verträglichkeit und Compliance.

Wie bei den Kosten wird auch der Nutzenbegriff in dieselben drei Kategorien unterteilt. Ein direkter Nutzen wäre beispielsweise die kürzere Hospitalisationsdauer oder Vermeidung künftiger Behandlungskosten. Ein vermindertes Produktionsdefizit durch Vermeidung von Todesfällen oder durch Vermeidung körperlicher Behinderungen gilt als indirekter Nutzen. Ist eine Therapie in der Lage, Angst und Schmerzen zu verringern, oder ist zu erwarten, dass eine medizinische Therapie eine höhere Verträglichkeit, Sicherheit und Compliance aufweist, so ist dieser Nutzen als intangibel einzustufen.

Kosten-Nutzen-Analysen

In der Kosten-Nutzen-Analyse werden alle Kosten und Konsequenzen in monetären Einheiten ausgedrückt. Beispiel: „Clopidogrel bei akutem Koronarsyndrom verursacht Mehrkosten von x CHF/Euro gegenüber ASS.“

Nachteil von Kosten-Nutzen-Analysen ist, dass zwingend eine monetäre Bewertung des klinischen Ergebnisses stattfinden muss, welches in der Regel nicht strikt ökonomisch gemessen werden kann. Es gibt beispielsweise keinen monetären Wert für das gewonnene Leben oder die Lebensqualität.

Kosten-Effektivitäts-Analysen

In Kosten-Effektivitäts-Analysen werden die Kosten in monetären Einheiten und die Ergebnisse in nicht-monetären Einheiten ausgedrückt. Solche nicht-mone-

tären Einheiten sind beispielsweise Anzahl geretteter Menschenleben, gewonnene Lebensjahre („life years gained“ [LYG]), erfolgreich behandelte oder verhinderte Krankheitsfälle etc.: „Clopidogrel verursacht Kosten von x CHF/Euro pro LYG.“ Der wichtigste Nachteil der Kosten liegt darin, dass nur Interventionen mit identischen klinischen Endpunkten verglichen werden können. Diese werden dann in sog. Liga-Tabellen mit anderen Interventionen in Vergleich gestellt (s. Tabelle 6).

Kosten-Nutzwert-Analysen

In Kosten-Nutzwert-Analysen werden die Kosten monetär, die Konsequenzen jedoch als Nutzen bzw. als Nutzwert ausgedrückt. Der Grundgedanke hinter der Nutzwertanalyse ist die Tatsache, dass nicht alle LYG gleichwertig sind. Ein zusätzliches Jahr Überleben eines Krebspatienten ist beispielsweise nicht gleichzusetzen mit einem zusätzlichen Lebensjahr eines Patienten mit einmalig durchgemachtem akutem Koronarsyndrom. Der Nutzwert wird in der Regel als „quality-adjusted life years gained“ (QALYs) angegeben: „Clopidogrel verursacht Kosten von x CHF/Euro pro QALY.“

Kosteneffektivität von Clopidogrel für Langzeittherapie bei akutem Koronarsyndrom

Lindgren et al. untersuchten die Langzeitkosteneffektivität (bis zu 12 Monaten) einer Clopidogrelgabe zusätzlich zur Standardtherapie mit ASS bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Erhöpfung für die schwedische Population auf Basis der CURE-Studie [7] (Tabelle 2). Ziel war es, die Wirtschaftlichkeit im Verhältnis zu LYG zu errechnen. Die inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Verhältnisse („incremental cost-efficacy ratio“ [ICER]) wurden mit Hilfe eines Markov-Modells untersucht. In diesem Modell existieren sechs verschiedene Gesundheitszustände (Risiko, Schlaganfall im 1. Jahr, Schlaganfall in den folgenden Jahren, neu aufgetretener Myokardinfarkt im 1. Jahr, neu aufgetretener Myokardinfarkt in den folgenden Jahren und kardiovaskulärer Tod). Bei einer Zykluslänge von 1 Jahr haben somit alle Patienten eine bestimmte Wahrscheinlichkeit für ein Ereignis, so z.B. für 1 Jahr im Status „1. Jahr nach Myokardinfarkt/Schlaganfall“, anschließend „2. und Folgejahre nach Myokardinfarkt und Schlaganfall“ oder „verstorben“. Dieses Modell wird bis zum Endpunkt „Tod“ oder einem Alter von 110 Jahren fortgeführt. Der Endpunkt der Kosteneffektivitätsanalyse sind die Kosten pro LYG.

Bei Lindgren et al. beliefen sich die errechneten zusätzlichen Kosten auf Basis der CURE-Studie auf

1 365 Euro pro LYG (direkte und indirekte Kosten). Für ein Bevölkerungsmodell, basierend auf dem schwedischen Sterberegister, ergaben sich Mehrkosten von 1 009 Euro pro LYG. Die Autoren schlossen aufgrund dieser Ergebnisse, dass eine Zusatztherapie mit Clopidogrel bei akutem Koronarsyndrom kosteneffektiv ist und bezüglich Kosten mit den etablierten Behandlungs- und Präventionsmaßnahmen konkurrieren kann.

Eine Kosten-Nutzwert-Analyse von Clopidogrel für das spanische Gesundheitswesen publizierten Latour-Perez et al. [8] (Tabelle 2). In dieser Analyse wurden Patienten mit Clopidogrel 1 Jahr nach einer Krankenhauseinweisung wegen eines akuten Koronarsyndroms ohne ST-Strecken-Hebung behandelt. Die durchschnittlichen Kosten für ein LYG wurden auf Basis des spanischen DRG-Systems (Diagnosis Related Group System) für eine Behandlungsdauer von 1 Jahr mit 12 000 Euro beziffert. Die Untersuchungsergebnisse weisen eine hohe Sensitivität bezüglich des Patientenalters, des Grundrisikos für ein neues kardiovaskuläres Ereignis und der Genauigkeit der Wirksamkeit von Clopidogrel auf. So reichten die Kosten von einem Kasus mit hohem Risiko und einem Alter von 40 Jahren von 5 000 Euro pro gerettetes Lebensjahr (QUALY) bis zu 30 000 Euro für einen Patienten von 80 Jahren mit einem geringen Risiko. Bezogen auf die Schwellenwerte für die spanische Bevölkerung kamen die Autoren zu dem Ergebnis, dass Clopidogrel für den Durchschnittsfall zu 85,3% kosteneffektiv ist. Latour-Perez et al. belegten besonders für Patienten mit erhöhtem Risiko ein günstiges Kosten-Nutzwert-Verhältnis.

Zahlen aus der Schweiz lieferten Frei et al. auf Basis der CURE-Studie [9] (Tabelle 2). Die Autoren erfassten aus den Case Report Forms (CRFs) der CURE-Studie die Kosten für die Hospitalisation, eine mögliche Folgehospitalisation (auf Basis eines gebildeten und automatisierten Verfahrens in DRGs eingeordnet), die Studienmedikation (aufgrund der Behandlungstage zu Detailhandelspreisen) und Begleitmedikamente (empfohlene Dosen und Behandlungsdauer sowie Anordnung aus CRFs zu Detailhandelspreisen). Für die Bewertung der Liegedauer wurde DRG-spezifisch das Kostengewicht mit dem Basiswert der Swiss All Patient Diagnosis Related Groups (APDRGs) multipliziert. Die Autoren schätzten die Anzahl der LYG mittels der DEALE-Methode („declining exponential approximation of life expectancy“). Die Kosten für Patienten, welche mit ASS + Clopidogrel behandelt wurden, beliefen sich auf durchschnittlich 8 910 Euro und waren somit nur unwesentlich höher als die Kosten für Patienten, die nur mit ASS behandelt wurden (8 436 Euro).

Frei et al. errechneten 2 289 Euro für zusätzliche Kosten pro LYG und schlossen, wie bereits andere zuvor, auf eine Vergleichbarkeit der Kosteneffektivität mit alternativen Therapien.

Auch für das deutsche und österreichische Gesundheitswesen wurden von zwei Gruppen Clopidogrelkosten analysiert. Brüggjenjürgen et al. untersuchten auf Basis der CURE-Studie über 1 Jahr die Einnahme von Clopidogrel bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebung zusätzlich zur ASS-Gabe bezüglich der Langzeitwirtschaftlichkeit, bezogen auf das deutsche Gesundheitssystem [10] (Ta-

Tabelle 2. Übersicht der ausgewählten Wirtschaftlichkeitsuntersuchungen, welche auf der CURE-Studie basieren. LYG: „life year gained“; QALY: „quality-adjusted life year“.

Table 2. Summary of the economic analyses based on CURE. LYG: life year gained; QALY: quality-adjusted life year.

Autoren	Publikations-jahr	Land	Kalkulierter Zeitraum	Datenrekrutierung	Kostenperspektive	Kosteneffektivität (Euro ^a)
Lindgren et al. [7]	2004	Schweden	12 Monate	CURE	Gesellschaft	1 009–1 365 pro LYG
Latour-Perez et al. [8]	2004	Spanien	12 Monate	CURE	Gesellschaft	12 000 pro QALY
Frei et al. [9]	2004	Schweiz	9 Monate	CURE	Gesellschaft Krankenhaus	2 289 pro LYG
Brüggjenjürgen et al. [10]	2007	Deutschland	12 Monate	CURE	Krankenversicherer	3 113 pro LYG
Schwarz et al. [11]	2004	Österreich	9 Monate	CURE	Gesellschaft	4 146 pro LYG
Badia et al. [12]	2005	Spanien	9 Monate und 30 Jahre	CURE	Krankenversicherer	17 190 pro LYG (kurz) 8 132 pro LYG (lang)
Karnon et al. [13]	2006	Großbritannien	12 Monate	CURE und UK- Beobachtungsstudien	Krankenversicherer	10 326 pro LYG
Weintraub et al. [14]	2005	USA	9 Monate	CURE	Krankenversicherer	4 721 pro LYG (Framingham) 4 838 pro LYG (Saskatchewan)

^a berechnet mit einer Diskontierung von 3% und dem mittleren Wechselkurs 2006

belle 2). Das Markov-Modell (sechs Stufen) basierte auf dem von Lindgren et al. (s.o.), wurde jedoch an das deutsche Gesundheitssystem adaptiert. Es zeigte sich eine Überlebenszeit von 8,89 Jahren für die Placebogegenüber 9,02 Jahren für die Clopidogrelgruppe. Die Kosten lagen bei 8 548 bzw. 8 953 Euro, die ICER bei 3 113 Euro pro LYG.

Für Österreich bedienten sich Schwarz et al. des bekannten Markov-Modells mit sechs Stufen, welches Lindgren et al. benutzten, und untersuchten das Szenario auf Basis der CURE-Studie [11] (Tabelle 2). Über einen Beobachtungszeitraum von 9 Monaten wiesen Schwarz et al. für Clopidogrel zusätzlich zur Standardtherapie mit ASS eine Kosteneffektivität von 21 249 Euro pro vermiedenes atherothrombotisches Ereignis nach. Außerdem wiesen sie ein verlängertes Überleben für die Gruppe Clopidogrel + ASS (9,77 Jahre) im Vergleich zur Gruppe mit ASS allein (9,65 Jahre) nach. Dies entspricht 0,12 LYG. Die durchschnittlichen Kosten für die Clopidogrelbehandlung bei akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung beliefen sich in dieser Studie durchschnittlich auf 712 Euro pro Person jährlich, die Kosten pro LYG mit den angenommenen Kosten für Herzinfarkt und ischämischen Insult lagen bei 4 146 Euro pro Jahr.

Badia et al. untersuchten 2005 auf CURE-Basis die Langzeitkosteneffektivität von Clopidogrel über 12 Monate sowie lebenslänglich [12]. Es wurden alle Kosten, auch die ambulanten, einkalkuliert. Mit 17 190 Euro in der Kurzzeittherapie (9 Monate) und 8 132 Euro in der Langzeittherapie lag die ICER pro LYG von Clopidogrel im Vergleich zur Standardtherapie unterhalb der europäischen Toleranzgrenze von 30 000 Euro/LYG.

2006 wurde eine englische Arbeit zur Kosteneffektivität einer 1-jährigen Clopidogrelgabe zusätzlich zur Standardtherapie veröffentlicht. Karnon et al., die zudem eine Arbeit auf CAPRIE-Basis publizierten, nutzten für die hier vorgestellte Analyse die CURE-Daten [13] (Tabelle 2). Die Kosten wurden aus der Perspektive des britischen NHS (National Health Service) berechnet. 1 000 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 66 Jahren und einem akuten Koronarsyndrom (non-ST) dienten als Untersuchungsgruppe. Die Patienten erhielten zusätzlich zur Standardtherapie mit ASS eine Clopidogrelinitialdosis von 300 mg innerhalb von 24 h vor Krankenhausaufnahme oder nur eine Standardtherapie. Die Kosteneffektivität betrug umgerechnet 10 326 Euro pro LYG und 10 892 Euro pro QALY. Die Autoren bewiesen eine Kosteneffektivität für Clopidogrel und empfehlen die zusätzliche Gabe von Clopidogrel als Routinebehandlung bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom (non-ST).

Weintraub et al. untersuchten 2005 auf der Basis US-amerikanischer Patienten mit CURE-Daten die

Lebensverlängerung durch Vermeidung von Tod, Hirninfarkt oder Herzinfarkt [14] (Tabelle 2). Die Kosten wurden auf DRG-Basis (Medicare) erstellt. Auf Basis der Framingham Heart Study lag die ICER/LYG bei 4 721 Euro, auf Basis des Saskatchewan-Modells bei 4 838 Euro ICER/LYG. Auch wenn diese Arbeit nur schwer auf europäische Verhältnisse zu übertragen ist, findet sich ein interessanter Punkt: Die Hospitalisationskosten konnten durch Clopidogrel um 243 Euro gesenkt werden (95%-CI: -539 Euro bis 34 Euro), die hohen Tagestherapiekosten von Clopidogrel machten diesen Vorteil aber wieder zunichte (95%-CI: 46–612 Euro). Insgesamt erwies sich jedoch auch in dieser Arbeit die Gabe von Clopidogrel als kosteneffektiv.

Kosteneffektivität von Clopidogrel für kardiovaskuläre Sekundärprävention

Haldemann et al. untersuchten auf Basis der CAPRIE-Studie die Wirtschaftlichkeit von Clopidogrel in der kardiovaskulären Sekundärprävention für einen mittleren Behandlungszeitraum von 1,91 Jahren [15] (Tabelle 3). Aus Sicht der Schweizer Krankenkversicherer wurden die direkten Kosten wie folgt berechnet: die Medikamentenkosten für ASS und Clopidogrel, die Behandlungskosten von Myokardinfarkten sowie von Schlaganfällen und primär nichtfatalen Hirnblutungen. Auch hier wurde die DEALE-Methode für LYG verwendet. Einem Aufwand von 900 630 Euro pro 1 000 behandelte Patienten standen 63 LYG in der Clopidogrelgruppe gegenüber. Die Autoren fanden eine Kosteneffektivität von 14 734 Euro (diskontiert, pro LYG) bei jährlichen Zusatzkosten von 435 Euro pro Patient (Division der Nettokosten durch die Anzahl an LYG). Bei einem medianen Wert für medizinische lebensrettende Interventionen von 15 611 Euro liegt obiger Wert somit tiefer. Haldemann et al. zeigten mit der Untersuchung, dass die Gabe von Clopidogrel, gemessen an ASS, zur Vermeidung kardiovaskulärer Sekundäreignisse bezüglich der Wirtschaftlichkeit im Rahmen der heutigen Finanzierungspraxis vertretbar ist.

Schleinitz et al. beschäftigten sich bei einer lebenslangen Therapiedauer ebenfalls mit der Kosteneffektivität von Clopidogrel gegenüber ASS zur Sekundärprävention bei Patienten mit Herzinfarkt, Schlaganfall oder PAVK [16] (Tabelle 3).

Bei Patienten mit PAVK konnte Clopidogrel im Vergleich zu ASS einen Zuwachs an 0,55 Lebensjahren (QALYs) bei einer ICER von 18 731 Euro pro QALY aufweisen. In der Gruppe der Patienten mit Schlaganfall lagen die LYG bei 0,17 und die Kosten bei 23 283 Euro pro QALY. Für Gruppen mit PAVK und Schlaganfall belegten die Autoren einen Zuwachs an Lebensjahren, der im Rahmen der üblichen Kosten

lag, in der Myokardinfarktgruppe war dies nicht der Fall [17]. In einer größeren Kohorte (Post-hoc-Analyse von CAPRIE) wurde Clopidogrel jedoch mit einer Risikoreduktion von 7,4% assoziiert und galt für Patienten mit Status nach Myokardinfarkt als wirtschaftlich.

Gaspoz et al. nahmen sich ebenfalls der Wirtschaftlichkeitsfrage von Clopidogrel im Vergleich zu ASS oder in Kombination bei der Sekundärprävention der KHK an [18] (Tabelle 3). Die Gruppe legte ihren Analysen jedoch ein anderes Modell zugrunde. Eine Computersimulation der US-amerikanischen Bevölkerung (Coronary Heart Disease Policy Model) wurde benutzt, um den inkrementellen Kosten-Nutzwert zu messen. Dieses Modell verfolgt Patienten, die den 1. Monat nach KHK überlebt haben, kategorisiert diese nach der Anzahl, dem Jahr und dem Ursprung des Ereignisses und zeichnet die jährlichen Kosten auf individueller Basis auf. Die Autoren konstruierten ein Szenario mit vier Möglichkeiten: 1. ASS für alle in Frage kommenden Patienten; 2. ASS für alle in Frage kommenden Patienten + Clopidogrel für Patienten mit ASS-Unverträglichkeit; 3. Clopidogrel für alle Patienten; 4. die Kombination von ASS für alle in Frage kommenden Patienten + Clopidogrel.

Die Kosten-Nutzwert-Ratio bei einer Behandlung von 25 Jahren zeigte für die ASS-Gruppe 1 einen Wert von 8 209 Euro, für die Gruppe 2 mit 5% ASS-Unverträglichkeit 23 134 Euro und für die Gruppe 3 (Clopidogrel allein) oder in Routinekombination einen Wert von > 97 013 Euro pro QALY. Die Autoren wiesen mit diesem Modell ein ineffektives Kosten-Nutzen-Verhältnis für Clopidogrel vor.

2006 untersuchten Heeg et al. in Dänemark auf Basis der CAPRIE-Studie die Kosteneffektivität von Clopidogrel in der sekundären Prävention bei Patienten nach Bypassoperation, bei Patienten nach ischämischen Ereignissen und bei Patienten mit multiplen vaskulären Erkrankungen [19] (Tabelle 3). Zusätzlich wurde bei ASS-Intoleranz die Clopidogrelgabe versus

keine Gabe untersucht. Die Kosteneffektivität reichte von 3 419 Euro/LYG bei Patienten nach Bypassoperation bis zu 7 457 Euro bei Patienten mit multiplen Gefäßerkrankungen. Bei ASS-Intoleranz zeigte sich erwartungsgemäß eine hohe Kosteneffektivität von Clopidogrel (416 Euro). Clopidogrel erwies sich zudem als kosteneffektive Alternative in den Hochrisikogruppen.

2007 untersuchten Priolett & de Pourvoirville für Frankreich auf CAPRIE-Basis bei PAVK-Patienten ischämische und hämorrhagische Insulte [20] (Tabelle 3). Die Anzahl an Patienten, die behandelt werden mussten („number needed to treat“ [NNT]), um ein ischämisches Ereignis zu vermeiden, lag bei 87 und die NNT zur Vermeidung eines hämorrhagischen Ereignisses bei 149. Die Anzahl an Patienten, die aufgrund von Nichtbehandlung mit Clopidogrel ein ischämisches oder hämorrhagisches Ereignis erlitten, betrug 3 761 bzw. 2 191. Diese insgesamt 5 952 Ereignisse teilten sich auf in 2 025 Myokardinfarkte, 1 157 ischämische Hirninfarkte, 579 gefäßbedingte Todesursachen und 2 191 digestive Blutungen. Diese Ereignisse erforderten insgesamt 60 395 zusätzliche Krankenhaustage. Die Kosteneffektivität/LYG wurde für Clopidogrel mit 10 393 Euro berechnet und lag unter dem in Europa akzeptierten Wert von 30 000 Euro. Die Autoren schlossen auf eine Kosteneffektivität von Clopidogrel und unterstrichen, dass 5,4 behandelte Patienten 1 Hospitalisierungstag ersparen.

Karon et al. untersuchten in England die zusätzliche Gabe von Clopidogrel zu ASS und die dadurch erreichbare Einsparung in der Sekundärprophylaxe bei arteriellen Verschlusskrankheiten auf Basis von CAPRIE [21] (Tabelle 3). Eine Kohorte von 1 000 60-jährigen Patienten mit der Diagnose eines Myokardinfarkts, eines Hirninfarkts oder einer PAVK, bei denen die Gefahr eines weiteren dieser Ereignisse bestand, erhielt Clopidogrel 75 mg/d über 2 Jahre zusätzlich zu ASS (325 mg/d) lebenslänglich oder ASS allein. Die ICER/LYG belief sich auf 27 899 Euro, die für

Tabelle 3. Übersicht der ausgewählten Wirtschaftlichkeitsuntersuchungen, welche auf der CAPRIE-Studie basieren. LYG: „life year gained“; QALY: „quality-adjusted life year“.

Table 3. Summary of the CAPRIE-based economic studies. LYG: life year gained; QALY: quality-adjusted life year.

Autoren	Publikations-jahr	Land	Kalkulierter Zeitraum	Datenrekrutierung	Kosteneffektivität (Euro ^a)
Haldemann et al. [15]	2001	Schweiz	1,9 Jahre	CAPRIE	14 734 pro LYG
Schleinitz et al. [16]	2004	USA	Lebenslang	CAPRIE	20 920 pro QALY
Gaspoz et al. [18]	2002	USA	25 Jahre	Coronary Heart Disease Model	97 850 pro QALY
Heeg et al. [19]	2006	Dänemark	1,9 Jahre	CAPRIE	3 419–7 457 pro LYG
Priolett & de Pourvoirville [20]	2007	Frankreich	1 Jahr	CAPRIE French PAVK	10 393 pro LYG
Karnon et al. [21]	2005	Großbritannien	Lebenslang	CAPRIE und UK-Beobachtungsstudien	27 899 pro LYG 31 741 pro QALY

^a berechnet mit einer Diskontierung von 3% und dem mittleren Wechselkurs 2006

QALY auf 31 741 Euro. Der 2-jährigen Behandlung mit Clopidogrel wurde eine Kosteneffektivität bescheinigt, wobei gesagt werden sollte, dass dies nur für die LYG gilt, bei QALYs war die Grenze von 30 000 Euro überschritten worden.

Kosteneffektivität von Clopidogrel beim akuten Koronarsyndrom ohne ST-Hebung bei kardiologischer Intervention

Auf der Grundlage der PCI-CURE (akutes Koronarsyndrom ohne ST-Hebung bei kardiologischer Intervention) liefert die wissenschaftliche Arbeit von Lindgren et al. aus dem Jahr 2005 Daten [22] (Tabelle 4). Hier wurde der langzeitige Kosteneffektivitätseffekt von Clopidogrel + ASS bei Patienten mit instabiler KHK bei Koronarintervention in Schweden untersucht. Ein Markov-Modell wurde auf der Basis von 74 Krankenhäusern kreiert und über einen Zeitraum von 1 Jahr berechnet. Die LYG wurden aus der Perspektive der schwedischen öffentlichen Haushalte bei 3 473 Patienten untersucht. Die gewonnene Überlebenszeit betrug 0,04 Jahre durch Hinzugabe von Clopidogrel und resultierte in einem Nettoanstieg von 449 Euro bei den direkten und 332 Euro bei den indirekten Kosten. Die Kosten-Effektivitäts-Ratio belief sich dementsprechend auf 10 993 und 8 127 Euro pro LYG.

Eine weitere Arbeit legten die CURE Study Investigators um Mahoney vor [23] (Tabelle 4). Auf Basis der PCI-CURE-Studie wurden über 1 Jahr die LYG und die damit verbundenen Kosten evaluiert. 821 Patienten aus dem Clopidogrelarm und 909 Patienten aus dem Placeboarm unterzogen sich während der initialen Hospitalisation einer Koronarintervention. Auf Basis des DRG-Systems wurden die Hospitalisationskosten berechnet. Die Tagestherapiekosten von Clopidogrel wurden mit 2,38 Euro berechnet. Die totalen Kosten im Clopidogrelkollektiv lagen zwischen 189 und 316 Euro. Bei Patienten mit initialer Koronarintervention während der Hospitalisation reichten die Werte von 116 Euro Ersparnis bis zu 67 Euro Mehrkosten in der Clopidogrelgruppe. Die LYG betragen in der Clopidogrelgruppe 0,0885 Jahre, in der Clopidogrelgruppe bei früher Intervention 0,0962 Jahre. Die inkrementellen Kosten pro LYG mit Clopidogrel reichten allgemein

von 2 131 bis 3 563 Euro, in der Frühinterventionsgruppe (LYG mit Kostengewinn) lagen sie bei 698 Euro.

Kosteneffektivität von Clopidogrel vor und nach Koronarintervention

Auf Basis der CREDO-Studie untersuchten Beinart et al. nach DRG-Kostenberechnungen und zusätzlich addierten Lohnkosten die Effektivität von Clopidogrel bei einem US-Basispreis von umgerechnet 2,38 Euro [24] (Tabelle 5). Es konnte eine relative Risikoreduktion unter Clopidogrel von 26,9% nachgewiesen werden (95%-CI: 3,9–44,4%). 89 Patienten (8,45%) in der Clopidogrelgruppe gegenüber 122 Patienten (11,48%) in der Placebogruppe erlitten ein Ereignis (Myokardinfarkt, Tod, Hirninfarkt). Unter Clopidogrel gab es 0,1526 LYG (95%-CI: 0,0263–0,2838, nach Framingham) und 0,1920 LYG (95%-CI: 0,054–0,337, nach Saskatchewan). Die totalen Durchschnittskosten waren für Clopidogrel 496 Euro höher (95%-CI: –344 bis 1 331 Euro). Die ICER/LYG lag nach der Framingham-Methode zwischen 2 750 und 3 248 Euro und nach der Saskatchewan-Methode zwischen 2 186 und 2 582 Euro. Über 1 Jahr wurde eine hohe Kosteneffektivität für Clopidogrel bescheinigt.

Cowper et al. verglichen die Ergebnisse und Kosten nach Clopidogreltherapie von 1 Monat über 1 Jahr nach Koronarintervention alternativ zu einem Therapiestopp 1 Monat nach Koronarintervention [25] (Tabelle 5). Die Ereignisraten basierten auf klinischen Daten aus dem Duke Medical Center von 3 976 behandelten Patienten der Jahre 1999–2001. Der Effekt der verlängerten Clopidogreltherapie basierte auf Erhebungen der CREDO-Studie. Die verlängerte Clopidogreltherapie kostete pro Patient 656 Euro und reduzierte das Risiko eines erneuten Myokardinfarkts um 2,6%. Eine verlängerte Therapie vor dem Hintergrund, dass ein Myokardinfarkt die Lebenserwartung um 2 Jahre vermindert, würde 11 713 Euro/LYG ausmachen. Die Autoren empfehlen die Therapie mit Clopidogrel über 1 Jahr, besonders bei Hochrisikopatienten.

Ringborg et al. beschäftigten sich in Schweden mit den Daten der CREDO-Studie und unternahmen eine Kosteneffektivitätsanalyse für 28 Tage und für 12 Mo-

Tabelle 4. Übersicht der ausgewählten Wirtschaftlichkeitsuntersuchungen, welche auf der PCI-CURE-Studie basieren. LYG: „life year gained“.

Table 4. Summary of the PCI-CURE cost-effectiveness studies. LYG: life year gained.

Autoren	Publikations-jahr	Land	Kalkulierter Zeitraum	Datenrekrutierung	Kosteneffektivität (Euro ^a)
Lindgren et al. [22]	2005	Schweden	12 Monate	PCI-CURE	10 993–8 127 pro LYG
Mahoney et al. [23]	2006	USA	12 Monate	PCI-CURE	2 131–3 563 pro LYG

^a berechnet mit einer Diskontierung von 3% und dem mittleren Wechselkurs 2006

nate [26] (Tabelle 5). Ein Markov-Modell wurde entwickelt, das auf den Endpunkten der CREDO-Studie (Myokardinfarkt, Tod, Hirninfarkt) basierte. Das Modell sagte eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 12,098 Jahren im 12-Monats-Arm versus 12,026 Jahren im 28-Tage-Arm voraus, ein Gewinn von 0,072 Jahren. Die ICER/LYG lag bei 3 022 Euro und war somit kosteneffektiv.

Schlussfolgerung

Die vorliegende Übersicht aus verschiedenen Gesundheitssystemen rechtfertigt die Gabe von Clopidogrel bei den beschriebenen Indikationen (Clopidogrel zusätzlich zu ASS bei akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung, in der Sekundärprophylaxe bei Patienten mit bereits durchgemachtem atherothrombotischem Ereignis, bei Patienten mit Myokardinfarkt, Hirnschlag oder symptomatischer PAVK sowie bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebungsmyokardinfarkt, die eine perkutane koronare Intervention erhalten) auch aus wirtschaftlicher Sicht (Tabelle 6).

Die Daten beziehen sich bei der CURE-Studie auf die Gabe von Clopidogrel und ASS, bei der CAPRIE-Studie auf die Gabe von Clopidogrel anstelle von ASS und bei der PCI-CURE-Studie auf die Vor- und Langzeitbehandlung bei Koronarintervention (zusätzliche Gabe von Clopidogrel zu ASS vs. ASS allein) gegenüber meist 1-monatiger zusätzlicher Clopidogrelgabe. Es muss jedoch bemerkt werden, dass die Daten auf Basis der CURE-Studie keine Schlussfolgerungen für eine Langzeitwirtschaftlichkeit zulassen. Ferner muss bei den zitierten Arbeiten die Methodik kritisch gewürdigt werden. So können z.B. durch Schätzungen (etwa bei den angewendeten Kalkulationsmodellen) oder durch den Ein- oder Ausschluss verschiedener Kostenfaktoren die Endresultate erheblich beeinflusst werden. Man darf ebenfalls nicht außer Acht lassen, dass die zitierten Kostenberechnungen auf Studienpopulationen und deren Risikoreduktion basieren; Eins-zu-eins-Rückschlüsse auf die

Gesamtpopulation wären daher mit einer großen Streubreite behaftet. Die gemessene Effektivität einer medizinischen Intervention hängt sowohl von deren Stärke als auch vom Risikoprofil der Population ab.

Ferner stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, warum bei nachgewiesener Kosteneffektivität von Clopidogrel in der Sekundärprophylaxe die gängigen Praxisverordnungen und Leitlinien diesbezüglich noch divergent sind. Bei der Sekundärprophylaxe auf Basis der CAPRIE-Studie würde die NNT zur Vermeidung eines erneuten Myokard- oder Hirninfarkts mit Clopidogrel im Vergleich zu ASS über einen Zeitraum von 2 Jahren 86 betragen. Vor einer breiteren Akzeptanz zur Sekundärprophylaxe sind größere randomisierte Studien notwendig, die zusätzlich bei der anschließenden Kosten-Nutzen-Analyse weniger konservativ vorgehen und z.B. auch ambulante Nachsorgekosten, Kosten für Nebenwirkungen und indirekte Kosten kalkulieren. Die Langzeitgabe sollte bis dahin individuell nach Patientenrisiko entschieden werden, so z.B. bei Intoleranz gegenüber ASS.

Andere Sekundärpräventionen, so z.B. die β -Blocker-Gabe nach Myokardinfarkt oder die Statingabe, sind untersucht und akzeptiert [27–31].

Der Nutzen einer zusätzlichen Clopidogrelgabe neben ASS bei Patienten, die einen Stent erhalten haben, überwiegt gegenüber den hohen ökonomischen Konsequenzen einer teuren stationären Reintervention. Die teilweise recht großen Unterschiede bei den Kosten pro LYG und den LYG per se (Tabellen 2 bis 5) sind auf die unterschiedlichen nationalen Gesundheitssysteme und deren spezifische Berechnungsmodalitäten zurückzuführen und stets bei internationalen Vergleichen als Manko zu berücksichtigen.

Die Therapie mit Clopidogrel und ASS ist bei akutem Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung (untersuchter Zeitraum bis zu 1 Jahr), in der Sekundärprophylaxe bei Patienten mit bereits durchgemachtem atherothrombotischem Ereignis, bei Patienten mit Myokardinfarkt, Hirnschlag oder symptomatischer PAVK (untersuchter Zeitraum 1,9 Jahre bis lebenslang) sowie bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom

Tabelle 5. Übersicht der ausgewählten Wirtschaftlichkeitsuntersuchungen, welche auf der CREDO-Studie basieren. LYG: „life year gained“.

Table 5. Summary of the CREDO-based economic analyses. LYG: life year gained.

Autoren	Publikationsjahr	Land	Kalkulierter Zeitraum	Datenrekrutierung	Kosteneffektivität (Euro ^a)
Beinart et al. [24]	2005	USA	12 Monate	CREDO	2 750–3 248 pro LYG (Framingham) 2 186–2 582 pro LYG (Saskatchewan)
Cowper et al. [25]	2005	USA	12 Monate	CREDO Duke Clinical Information System	11 713 pro LYG
Ringborg et al. [26]	2005	Schweden	12 Monate	CREDO	3 022 pro LYG

^a berechnet mit einer Diskontierung von 3% und dem mittleren Wechselkurs 2006

Tabelle 6. Kosteneffektivität diverser kardiovaskulärer Therapien. KHK: koronare Herzkrankheit; LYG: „life year gained“; tPA: Gewebe-Plasminogenaktivator.**Table 6.** Cost-effectiveness of different cardiovascular therapies. KHK: coronary heart disease; LYG: life year gained; tPA: tissue-type plasminogen activator.

Intervention	Kosten pro gerettetes Lebensjahr (LYG)	Quelle
Captopril nach Myokardinfarkt	1 600	Szucs et al. [35]
β-Blocker für Postmyokardinfarktpatienten mit hohem Risiko	3 600	Goldman et al. [27]
Clopidogreltherapie bei akutem Koronarsyndrom für 9 Monate	3 810	Frei et al. [9]
Pravastatintherapie bei KHK-Patienten mit leicht erhöhten Cholesterinwerten	6 985	Szucs et al. [28]
Pravastatintherapie bei KHK-Patienten mit erhöhten Cholesterinwerten (PLAC I/II)	12 800	Berger et al. [29]
Pravastatintherapie bei KHK-Patienten > 60 Jahre mit normalen Cholesterinwerten	18 400	Szucs et al. [30]
Antihypertensiva bei Patienten im Alter von 40 Jahren und Blutdruckwerten ≥ 105 mmHg diastolisch	19 280	Stason & Weinstein [36]
β-Blocker für Postmyokardinfarktpatienten mit geringem Risiko	20 400	Goldman et al. [27]
Sekundärprävention mit Clopidogrel bei Patienten mit Myokardinfarkt, Hirnschlag oder peripherer arterieller Verschlusskrankheit	25 200	Haldemann et al. [15]
tPA bei Myokardinfarkt	39 440	Mark et al. [37]

ohne ST-Hebungsmiokardinfarkt, die eine perkutane koronare Intervention erhalten (untersuchter Zeitraum bis zu 1 Jahr), kosteneffektiv und vergleichbar mit anderen kosteneffektiven Therapien kardiovaskulärer Krankheiten (z.B. Antihypertensiva bei Patienten im Alter von 40 Jahren und Blutdruckwerten ≥ 105 mmHg diastolisch, β-Blocker für Postmyokardinfarktpatienten mit geringem Risiko; Tabelle 6). Zum Vergleich wird etwa die Kosteneffektivität einer Bypassoperation bei Dreifäßerkrankung gegenüber einer konservativen Therapie auf 8 727 Euro, die einer perkutanen transluminalen Angioplastie bei leichter Angina pectoris statt einer alleinigen medikamentösen Therapie auf 17 454 Euro beziffert [32].

Nach generischem Wettbewerb und einem Preisverfall der jetzigen galenischen Form müssen dann neue Berechnungen zur Kosten-Nutzen-Effektivität durchgeführt werden. Dann könnte es vielleicht auch zu einer breiteren Anwendung von Clopidogrel in der gängigen Praxis und zu einer definitiven klaren Aufnahme in die Leitlinien zur Langzeitsekundärprophylaxe bei entsprechender Indikation und Abwägung des Risikoprofils kommen.

Keymessages

- Bei der Indikationsstellung neuer Therapien sollten der medizinische Nutzen und die Kosten berücksichtigt werden.
- Kosten-Nutzen-Studien können bei dieser Entscheidung helfen, sind jedoch im Hinblick auf das jeweils untersuchte Gesundheitssystem mit seinen individuellen Konstellationen limitiert.
- Zusätzlich zu ASS gilt die Gabe von Clopidogrel aufgrund der zurzeit vorliegenden ökonomischen Un-

tersuchungen beim akuten Koronarsyndrom ohne ST-Strecken-Hebung als kosteneffektiv (untersucht bis zu 1 Jahr). In der Sekundärprophylaxe bei Patienten mit bereits durchgemachtem atherothrombotischem Ereignis, bei Patienten mit Myokardinfarkt, Hirnschlag oder symptomatischer PAVK (Kosteneffektivität untersucht bis zu lebenslänglich) sollte aufgrund der Datenlage individuell entschieden werden. Bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom ohne ST-Hebungsmiokardinfarkt, die eine perkutane koronare Intervention erhalten haben, ist die Clopidogrelgabe zu ASS bis zu 1 Jahr als kosteneffektiv untersucht. Die kürzlich aktualisierten Leitlinien (2007) der European Society of Cardiology empfehlen bereits eine duale Plättchenhemmung (ASS + Clopidogrelgabe) von 12 Monaten [33].

Interessenkonflikt: Es besteht kein Interessenkonflikt. Die Autoren versichern, dass sie keine finanziellen oder persönlichen Beziehungen zu Dritten haben, deren Interessen das Manuskript positiv oder negativ beeinflusst haben könnten.

Literatur

1. Mills DC, Puri R, Hu CJ, et al. Clopidogrel inhibits the binding of ADP analogues to the receptor mediating inhibition of platelet adenylate cyclase. *Arterioscler Thromb* 1992;12: 430–6.
2. Yusuf S, Zhao F, Mehta SR, et al. Effects of clopidogrel in addition to aspirin in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *N Engl J Med* 2001;345: 494–502.
3. CAPRIE Steering Committee. A randomised, blinded, trial of clopidogrel versus aspirin in patients at risk of ischaemic events (CAPRIE). *Lancet* 1996;348:1329–39.
4. Mehta SR, Yusuf S, Peters RJ, et al. Effects of pretreatment with clopidogrel and aspirin followed by long-term thera-

- py in patients undergoing percutaneous coronary intervention: the PCI-CURE study. *Lancet* 2001;358:527–33.
5. Steinhubl SR, Berger PB, Mann JT 3rd, et al., CREDO Investigators. Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation. Early and sustained dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a randomized controlled trial. [Erratum in: *JAMA* 2003;289:987.] *JAMA* 2002;288:2411–20.
 6. Bhatt DL, Fox KA, Hacke W, et al. Clopidogrel and aspirin versus aspirin alone for the prevention of atherothrombotic events. *N Engl J Med* 2006;354:1706–17.
 7. Lindgren P, Jonsson B, Yusuf S. Cost-effectiveness of clopidogrel in acute coronary syndromes in Sweden: a long-term model based on the CURE trial. *J Intern Med* 2004;255:562–70.
 8. Latour-Perez J, Navarro-Ruiz A, Ridaio-Lopez M, et al. Using clopidogrel in non-ST-segment elevation acute coronary syndrome patients: a cost-utility analysis in Spain. *Value Health* 2004;7:52–60.
 9. Frei A, Lindgren P, Meier B. Cost-effectiveness of clopidogrel in patients with acute coronary syndrome in Switzerland. *Kardiovask Med* 2004;7:174–180.
 10. Brüggjenjürgen B, Lindgren P, Ehlken B, et al. Long-term cost-effectiveness of clopidogrel in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation in Germany. *Eur J Health Econ* 2007;8:51–7.
 11. Schwarz B, Lindgren P, Nanz S. Long-term cost-effectiveness of clopidogrel plus acetylsalicylic acid in patients with acute coronary syndrome without ST-segment elevation in Austria. *Pharmacoeconomics German Res* 2004;2:31–41.
 12. Badia X, Bueno H, Gonzalez Juanatey JR, et al. [Short- and long-term cost-effectiveness analysis of adding clopidogrel to standard therapy in acute coronary syndrome patients in Spain.] [Erratum in: *Rev Esp Cardiol* 2006;59:185.] *Rev Esp Cardiol* 2005;58:1385–95.
 13. Karnon J, Bakhai A, Brennan A, et al. A cost-utility analysis of clopidogrel in patients with non-ST-segment-elevation acute coronary syndromes in the UK. *Int J Cardiol* 2006;109:307–16.
 14. Weintraub WS, Mahoney EM, Lamy A, et al. Long-term cost-effectiveness of clopidogrel given for up to one year in patients with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *J Am Coll Cardiol* 2005;45:838–45.
 15. Haldemann R, Luscher TF, Szucs TD. [Cost effectiveness of clopidogrel in secondary cardiovascular prevention: a cost-effectiveness analysis based on the CAPRIE study.] *Schweiz Rundsch Med Prax* 2001;90:539–45.
 16. Schleinitz MD, Weiss JP, Owens DK. Clopidogrel versus aspirin for secondary prophylaxis of vascular events: a cost-effectiveness analysis. *Am J Med* 2004;116:797–806.
 17. Schleinitz MD, Heidenreich PA. A cost-effectiveness analysis of combination antiplatelet therapy for high-risk acute coronary syndromes: clopidogrel plus aspirin versus aspirin alone. *Ann Intern Med* 2005;142:251–9.
 18. Gaspoz JM, Coxson PG, Goldman PA, et al. Cost effectiveness of aspirin, clopidogrel, or both for secondary prevention of coronary heart disease. *N Engl J Med* 2002;346:1800–6.
 19. Heeg B, van Gestel A, Hout B, et al. [Cost-effectiveness of clopidogrel vs. aspirin treatment in high-risk acute coronary syndrome patients in Denmark.] *Ugeskr Laeger* 2006;168:2911–5.
 20. Priolett P, de Pouvourville G. [Impact of the choice of an antiplatelet therapy for peripheral arterial disease: cost-effectiveness ratio and health economics assessment.] *J Mal Vasc* 2007;32:8–14.
 21. Karnon J, Brennan A, Pandor A et al. Modelling the long term cost effectiveness of clopidogrel for the secondary prevention of occlusive vascular events in the UK. *Curr Med Res Opin* 2005;21:101–12.
 22. Lindgren P, Stenestrand U, Malmberg K, et al. The long-term cost-effectiveness of clopidogrel plus aspirin in patients undergoing percutaneous coronary intervention in Sweden. *Clin Ther* 2005;27:100–10.
 23. Mahoney EM, Mehta S, Yuan Y, et al., CURE Study Investigators. Long-term cost-effectiveness of early and sustained clopidogrel therapy for up to 1 year in patients undergoing percutaneous coronary intervention after presenting with acute coronary syndromes without ST-segment elevation. *Am Heart J* 2006;151:219–27.
 24. Beinart SC, Kolm P, Veledar E, et al. Long-term cost effectiveness of early and sustained dual oral antiplatelet therapy with clopidogrel given for up to one year after percutaneous coronary intervention results: from the Clopidogrel for the Reduction of Events During Observation (CREDO) trial. *J Am Coll Cardiol* 2005;46:761–9.
 25. Cowper PA, Udayakumar K, Sketch MH, et al. Economic effects of prolonged clopidogrel therapy after percutaneous coronary intervention. [Erratum in: *J Am Coll Cardiol* 2005;45:1912.] *J Am Coll Cardiol* 2005;45:369–76.
 26. Ringborg A, Lindgren P, Jonsson B. The cost-effectiveness of dual oral antiplatelet therapy following percutaneous coronary intervention: a Swedish analysis of the CREDO trial. *Eur J Health Econ* 2005;6:354–6, 358–62.
 27. Goldman L, Sia ST, Cook EF, et al. Costs and effectiveness of routine therapy with long-term beta-adrenergic antagonists after acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1988;319:152–7.
 28. Szucs TD, Bertel O, Darioli R, et al. [Pharmacoeconomic evaluation of pravastatin in coronary secondary prevention in patients with myocardial infarct or unstable angina pectoris. An analysis based on the LIPID study.] *Schweiz Rundsch Med Prax* 2000;89:745–52.
 29. Berger K, Klose G, Szucs TD. [Economic aspects of drug therapy exemplified by pravastatin. A socioeconomic analysis of cholesterol synthase enzyme inhibition in coronary heart disease patients.] *Med Klin* 1997;92:363–9.
 30. Szucs TD, Guggenberger G, Berger K, et al. [Pharmacoeconomic evaluation of pravastatin in the secondary prevention of coronary heart disease in patients with average cholesterol levels. An analysis for Germany based on the CARE study.] *Herz* 1998;23:319–29.
 31. Scandinavian Simvastatin Survival Study Group. Randomised trial of cholesterol lowering in 4444 patients with coronary heart disease: the Scandinavian Simvastatin Survival Study (4S). *Lancet* 1994;344:1383–9.
 32. Tengs TO, Adams ME, Pliskin JS. Five-hundred life-saving interventions and their cost-effectiveness. *Risk Anal* 1995;15:369–90.
 33. Guidelines for the diagnosis and treatment of non-ST-segment elevation acute coronary syndromes. (http://escardio.org/knowledge/guidelines/Guidelines_list.htm?hit=quick).
 35. Szucs T, Berger K, Schulte-Hillen J, et al. [Cost effectiveness of captopril after myocardial infarct; comment.] *Med Klin* 1996;91:112–8.
 36. Stason WB, Weinstein MC. Public-health rounds at the Harvard School of Public Health. Allocation of resources to manage hypertension. *N Engl J Med* 1977;296:732–9.
 37. Mark DB, Hlatky MA, Califf RM, et al. Cost effectiveness of thrombolytic therapy with tissue plasminogen activator as compared with streptokinase for acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1995;332:1418–24.

Korrespondenz- anschrift

Prof. Dr. Thomas D.
Szucs, MBA, MPH
Institut für
Sozial- und Präventiv-
medizin
Universität Zürich
Hirschgraben 48
8001 Zürich
Schweiz
Telefon (+41/1)
634-4704,
Fax -4708
E-Mail: thomas.
szucs@ifspm.unizh.ch