

Omkostningseffektivitet ved hypertensionsbehandling med losartan i Danmark

Professor Hans Keiding, klinikchef Per Hildebrandt, director Thomas Burke & associate director George W. Carides

Københavns Universitet, Økonomisk Institut, H:S Frederiksberg Hospital, Kardiologisk-endokrinologisk Klinik E, Merck & Co., Inc. Worldwide Outcomes Research, Whitehouse Station, NJ, USA, og Merck Research Labs. Health Economics/Statistics, Blue Bell, PA, USA

Resume

Introduktion: Formålet med denne analyse var set såvel fra samfundets som fra det danske sundhedsvæsens perspektiv at evaluere omkostningseffektiviteten af losartan sammenlignet med atenolol ved behandling af hypertension, baseret på Losartan Intervention For Endpoint (LIFE)-undersøgelsens data.

Materiale og metoder: Beregningen baseres på en simpel beslutningstræmodel, hvor sandsynligheden for udvikling af apopleksi ved de to behandlingsalternativer er hentet fra LIFE-undersøgelsen, en dobbeltblind, randomiseret klinisk undersøgelse, der omfattede 9.193 patienter med hypertension og venstre ventrikelhypertrofi.

Resultater: Behandling af hypertension med losartan i stedet for atenolol er forbundet med en udgift på 19.668 kr. pr. vundet kvalitetsjusterede leveår (QALY), når der alene ses på sundhedsvæsenets omkostninger, og 72.564 kr. såfremt alle samfundsmæssige omkostninger inddrages.

Diskussion: Undersøgelsens resultater viser, at behandling med losartan er omkostningseffektiv, selv når der tages højde for usikkerhed i såvel materiale som økonomiske skøn.

Essentiel (primær) hypertension er en af de hyppigste, forebyggelige årsager til kardiovaskulær morbiditet og mortalitet i verden. Blodtrykket er en vigtig risikofaktor i udviklingen af myokardieinfarkt, hjertesvigt, apopleksi og nyresygdom; blandt den almene population vurderes det, at 27% af alle kardiovaskulære sygdomme hos kvinder og 37% hos mænd skyldes hypertension [1-3]. Medicinsk antihypertensiv behandling er vist i betydelig grad at reducere forekomst af fatal og nonfatal apopleksi. Trods dette sker der fortsat en stor underbehandling af disse patienter, og mange opnår ikke de givne behandlingsmål for blodtrykket [4]. I en dansk undersøgelse fra almen praksis blev der fundet, at kun 28% af patienterne med kendt hypertension havde opnået normalt blodtryk [5]. De samfundsmæssige omkostninger ved denne underbehandling er delvist belyst, specielt for apopleksi, i en række lande.

I de kliniske retningslinjer på området anføres det oftest, at følgende klasser af farmaka er ligeværdige i behandlingen: diuretika, betablokkere, calciumblokkere, angiotensinkonverterende enzym (ACE)-hæmmere og angiotension (AT)-II-receptorantagonister [4, 6-7]. Disse anbefalinger er baseret på den hidtil tilgængelige evidens og er i overensstemmelse med europæiske retningslinjer på området.

Et væsentligt nyt materiale på dette område er Losartan Intervention For Endpoint (LIFE-undersøgelsen), en randomiseret klinisk undersøgelse af losartan, en AT-II-receptorantagonist, over for atenolol, en betablokker. I undersøgelsen er der indsamlet data for såvel medicinske endepunkter som livskvalitet, hvilket giver mulighed for at sammenligne omkostningseffektiviteten af de to behandlinger.

Materiale og metoder

Beregningsmodel

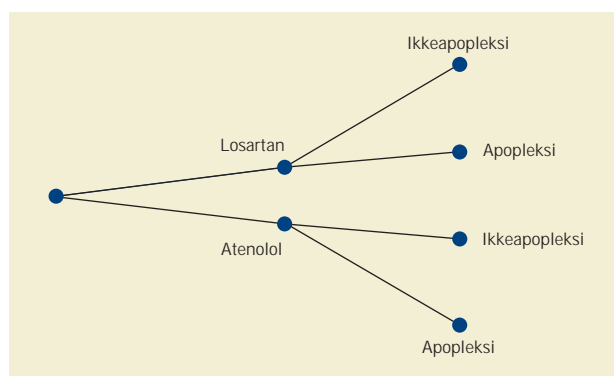
Beregningen af omkostningseffektivitet ved losartan over for apopleksi er baseret på en beslutningstræmodel med en gren for hver type behandling (**Figur 1**). Ved hver behandling vil patienten med en vis sandsynlighed få apopleksi, estimeret ud fra LIFE-undersøgelsens resultater, og dermed give anledning til en omkostning såvel som et tab i leveår og livskvalitet. Beregnes der et gennemsnit over omkostninger i hver arm, kan man derefter finde omkostningsforøgelsen ved brug af losartan frem for atenolol, som på den anden side skal sammenholdes med gevinsten enten i leveår eller i kvalitetsjusterede leveår (QALY). Ved at dividere den første med den sidste fås omkostningseffektivitetsbrøken, der fortæller, hvor meget der i gennemsnit betales for en QALY opnået ved at skifte fra atenolol til losartan.

Datagrundlag

LIFE-studiet var en dobbeltblind, randomiseret, parallelgruppeundersøgelse med 9.193 deltagere, der var i aldersgruppen 55-80 år og havde essentiel hypertension (siddende blodtryk 160-200/95-115 mmHg) og venstre ventrikelhypertrofi (LVH), vurderet ud fra elektrokardiografi (EKG). 70% af patienterne var fra Norden, og danske patienter udgjorde 15% af det totale antal. Patienterne blev allokeret til antihypertensiv behandling med losartan eller atenolol, en gang dagligt i mindst fire år, og indtil 1.040 patienter havde oplevet en primær kardiovaskulær hændelse (apopleksi, myokardieinfarkt eller kardiovaskulær død). LIFE-studiets design og resultater blev publiceret af *Dahlöf et al* i 2002 [8].

Det primære endepunkt i LIFE var kardiovaskulær morbiditet og død, et sammensat endepunkt bestående af kardio-

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE



Figur 1. Beslutningstræet i den sundhedsøkonomiske analyse.

vaskulær død, myokardieinfarkt og apopleksi. Andre præspecificerede endepunkter var mortalitet af enhver årsag, indlæggelser for angina pectoris, indlæggelser for hjertesvigt, koronare eller perifere revaskulariseringsprocedurer, genoplivning efter hjertestop samt debut af diabetes mellitus.

Omkostninger

Meromkostningen ved losartanbehandling er som nævnt forskellen mellem losartanarmen og atenololarmen i samlet udgift til den relevante medicin og apopleksirelaterede udgifter. Patienterne følges i 5,5 år, hvor de antages at følge doseringen i LIFE, idet der tages højde for det patientfrafald, som er dokumenteret i LIFE, såvel som diskontering, således at udgifter sent i forløbet vejer lidt mindre. Medicinudgiften er baseret på gældende apotekspriser for losartan og atenolol pr. 1. august 2005 (5,25 kr. og 8,44 kr. for losartan og 0,23 kr. og 0,52 kr. for atenolol ved henholdsvis 50 mg og 100 mg). Ved opgørelsen af omkostningseffektivitet ud fra sundhedsvæsenets synspunkt fraregnes patientens egenbetaling som 33% af udsalgsprisen, svarende til gennemsnittet for receptpligtig medicin i 2004.

Omkostningerne ved et apopleksitilfælde er baseret på opgørelsen af nutidsværdien af et apopleksitilfælde i Sverige [9]. Denne opgørelse, baseret på registerdata for 4.357 patienter med første apopleksitilfælde i første halvdel af 1997, inddrager omkostninger ved behandling og rehabilitering baseret på det faktiske resursetræk, således at såvel fatale som ikkefatale tilfælde bidrager til omkostningerne. Der foreligger ikke vurderinger af danske omkostninger med en tilsvarende detaljeringsgrad i opgørelsen.

Effekter

I LIFE-undersøgelsen fandt man 25% relativ risikoreduktion for førstegangsapopleksi. Til brug ved den økonomiske analyse er der udregnet en absolut risikoreduktion over 5,5; beregningen er sammenfaldende med den, som er rapporteret i [13]. Videre blev der i LIFE indsamlet data for helbredsrelateret livskvalitet målt på en visuel analog skala (VAS) (0-100) målt hver sjette måned. På dette grundlag beregnes de sparede QALY ved at forebygge apopleksi som forskellen mellem forventede QALY for patienter, der ikke oplever apopleksi, og forventede QALY for patienter, der oplever apopleksi. Herefter kan man finde de vundne QALY ved losartan ved at gange den absolutte reduktion i risikoen for apopleksi med sparede QALY ved at forebygge apopleksi.

Diskontering og følsomhedsanalyser

Ved tilbageførsel af fremtidige udgifter såvel som fremtidige effekter er der anvendt en diskonteringsrentefod på 2%, idet den sædvanlige diskonteringsrente på 3% efterhånden må anses for at være ude af trit med de økonomiske realiteter. Der er dog gennemført en følsomhedsanalyse med denne rentefod.

Eftersom dataindsamlingen omfatter såvel omkostnings- som livskvalitetsvariable, er det muligt at gennemføre en detaljeret analyse af usikkerheden i data, herunder *bootstrap*-analyse af omkostningseffektiviteten og opstilling af *acceptability*-kurver (se nedenfor). Der er desuden gennemført en sen-

Tabel 1. Omkostninger over 5,5 år, undgåede apopleksier, vundne leveår og vundne kvalitetsjusterede leveår (QALY) pr. patient samt meromkostning pr. vundet QALY set fra sundhedsvæsenets og samfundets synspunkt (sidstnævnte angivet i parenteser).

Parametre	Losartan	Atenolol	Forskel	95% KI
Medicinudgift, kr.	10.609 (15.840)	565 (845)	10.044 (14.995)	–
Omkostninger ved apopleksi, kr.	27.248 (32.542)	36.089 (43.101)	–8.841 (–10.559)	–
Nettoomkostning, kr.	37.857 (48.382)	36.654 (43.946)	1.203 (4.436)	–4.069, 6.473 (–52.4384)
Kumulativ forekomst af apopleksi (ved 5,5 år)	0,049	0,065	0,016 ^a	0,006, 0,026
Leveår vundet ved behandling med losartan på baggrund af reduktion i apopleksier	–	–	0,079	0,028, 0,130
Kvalitetsjusterede leveår vundet ved behandling med losartan på baggrund af reduktion i apopleksier	–	–	0,061	0,023, 0,099
Meromkostning pr. vundet kvalitetsjusteret leveår, kr.	–	–	19.668 (72.564)	–44.655, 265.789 (–19.476, 447.021)

KI = konfidensinterval.

a) Atenolol-losartan.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

sivitetsanalyse, hvor alternative antagelser om udgiften ved et apopleksitilfælde, hvor basisanalysen, der er baseret på svenske tal, er vurderet (henholdsvis halvdelen og en tredjedel af det oprindelige skøn).

Resultater

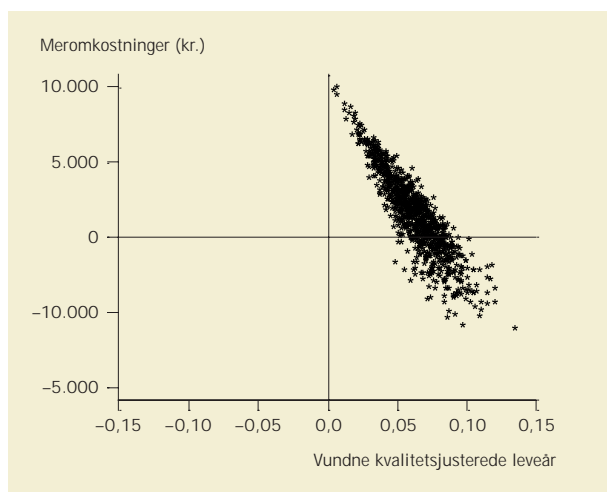
I **Tabel 1** ses resultaterne af analysens basisberegning. Der er for alle omkostningsposter anført to tal, hvoraf det første angiver sundhedsvæsenets omkostninger (således at patienternes egenbetaling til medicin ikke er med, ligesom de omkostninger til apopleksipatienter, der ikke belaster sundhedsvæsenet, er holdt udenfor), mens det andet, i kantet parentes, angiver de fulde omkostninger for samfundet. Det fremgår, at omkostningerne til medicin er højere for losartan, men at dette næsten helt udjævnes, når der modregnes for de sparede apopleksier.

Der resterer dog et beløb på 1.203 kr., som er nettoomkostningen ved behandlingen. Denne skal så vejes op mod den gevinst i form af øget livskvalitet, som opnås ved at undgå nogle tilfælde af apopleksi, en gevinst, der i alt kan opgøres til omkring 0,061 QALY. Dette lyder måske ikke af så meget (QALY måles på en skala fra 0 til 1, således at en QALY svarer til et år med fuldt helbred), men det er dog stadig en helbredsgevinst, og sammenholdt med omkostningen fås størrelsen i tabellens sidste række, der kaldes omkostningseffektivitetsbrøken for losartan sammenlignet med atenolol: Helbredsgevinsten købes til en »pris« på 19.668 kr. pr. QALY, alternativt til 72.564 kr. pr. QALY, når alle omkostninger er med.

For at vurdere størrelsen af denne brøk må man sammenligne med, hvad der ellers ofres på at forbedre borgernes helbred, altså på kr. pr. QALY ved andre interventioner. Der har dannet sig en vis praksis i ind- og udland, specielt støttet af bestræbelser i det engelske NICE [10], der skal ses som en vejledende vurdering af, hvornår en intervention er økonomisk set fordelagtig: Hvis omkostningerne pr. QALY er under 200.000 kr., vil man således normalt finde interventionen fordelagtig uden yderligere undersøgelser.

Følsomhedsanalyse

På grundlag af patientdata fra LIFE er det muligt at finde den empiriske fordeling af omkostningseffektivitetsbrøken ved *bootstrapping* [11-12], hvor der udtages et stort antal mindre delprøver af det samlede patientdatamateriale, for



Figur 2. *Bootstrap*-gentagelser af meromkostninger og helbredsgevinst ved behandling med losartan over for behandling med atenolol.

hvert af hvilke der udregnes gennemsnitlig omkostning og effekt; resultatet heraf, vist grafisk i **Figur 2**, giver et billede af variabiliteten i det samlede materiale hentet fra LIFE-undersøgelsen. Når det som her ligger nogenlunde samlet, betyder det, at gennemsnittet er rimeligt dækkende for det samlede patientdatamateriale. Det bemærkes, at for mange delprøver er der tale om både omkostningsbesparelse og helbredsgevinst.

Usikkerheden i konklusionerne kan også belyses ved at finde den såkaldte *cost-effectiveness acceptability* [11], der illustrerer usikkerheden i omkostningseffektivitetsbrøken. Vælges en bestemt tærskelværdi af denne brøk, f.eks. 100.000 kr. pr. QALY, kan man estimere sandsynligheden for, at en tilfældig patient vil koste mindre end dette pr. opnået QALY. Selv ved forholdsvis lave værdier af den ønskede omkostningseffektivitetsbrøk, som eksemplets 100.000 kr. pr. QALY, vil der være omkring 80% chance for at dette realiseres, når der ses på sundhedsvæsenets udgifter, og omkring 60% chance, når alle udgifter tages med.

Den anden form for usikkerhed, som refererer til metode og skøn over omkostninger ved apopleksibehandling, kan belyses ved at gennemføre beregninger med alternative udgangsskøn for de relevante størrelser. I **Tabel 2** vises virkningen af ændrede antagelser om omkostningerne ved apopleksi.

Tabel 2. Direkte omkostninger og omkostningseffektivitetsratioer under alternative antagelser om udgiften ved et apopleksitilfælde.

Antagelse	Apopleksiomkostninger		Forskel i apopleksiomkostninger	Forskel i direkte omkostninger	C/E-brøk ^a
	losartan	atenolol			
Grundberegning (Tabel 1), kr.	27.248	36.089	-8.841	1.203	19.668
Halvdelen af oprindeligt skøn, kr.	13.624	18.045	-4.421	5.623	92.180
En tredjedel af oprindeligt skøn, kr.	9.079	12.026	-2.947	7.097	116.344

a) Kr./kvalitetsjusteret leveår.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | ORIGINAL MEDDELELSE

Ligeledes er det af interesse at undersøge virkningen af den valgte diskontering; ved brug af 3% som diskonteringsrentefod ændres omkostningseffektivitetsbrøkerne til henholdsvis 25.875 kr. pr. QALY for sundhedsvæsenet og 85.582 kr. for samfundet som helhed.

Diskussion

Formålet med denne analyse var at evaluere omkostningseffektiviteten af losartan sammenlignet med omkostningseffektiviteten af atenolol set såvel fra samfundets som fra det danske sundhedsvæsenes perspektiv. En sådan analyse er allerede gennemført i Sverige [13], og resultaterne af den foreliggende analyse bekræfter da også i hovedtræk indtrykket fra den svenske undersøgelse.

Der knytter sig ofte en betydelig usikkerhed til omkostningseffektivitetsanalyser. Det gælder også i dette tilfælde, hvor den helbredsmæssige gevinst, der opnås gennem reduktionen i antallet af apopleksitilfælde opgjort pr. patient er et ret lille tal. På grundlag af LIFE-studiets data er det muligt at estimere konfidensgrænser for omkostningseffektivitetsbrøken, således som vist i Tabel 1, hvor det ses, at nettoudgiften pr. vundet QALY ved anvendelse af losartan frem for atenolol lå inden for området 19.668-116.344 kr.; selv den øvre grænse er inden for det almindeligvis accepterede [14]. Eksempelvis er den øvre grænse for accept af omkostningseffektivitet baseret på omkostninger pr. QALY i Sverige 200.000-500.000 svenske kr. [13].

Samfundets, respektive sundhedsvæsenets, udgifter ved et tilfælde af apopleksi er som nævnt baseret på estimater af nutidsværdien af de meromkostninger, der er forbundet med apopleksi i Sverige. De svenske tal er muligvis noget større end de danske, blandt andet fordi der i Sverige trækkes mere på sundhedsvæsenet, når patienterne er i eget hjem. Danske foreløbige skøn over udgifterne [14-15] varierer en del, men er ofte lavere. For at undersøge virkningen heraf på resultaterne gennemførtes en følsomhedsanalyse som vist i Tabel 2, hvor alternative antagelser om udgiften ved et apopleksitilfælde er vurderet (henholdsvis halvdelen og en tredjedel af det oprindelige skøn).

Antallet af danskere, der ville opfylde inklusionskriterierne for LIFE (55-80 år med hypertension og EKG-LVH) er for nylig vurderet at være 93.600 [16]. Brug af losartanbaseret antihypertensiv behandling i denne population kan forventes at forebygge 1.498 tilfælde af apopleksi over en 5,5-årig periode [18]. På europæisk niveau er det vurderet [17], at anvendelse af losartan ville reducere antallet af apopleksitilfælde med 125.000 over samme periode i de daværende EU-lande. Med en forebyggelsesstrategi, hvor man anvender losartan til alle patienter med LVH og hypertension, har man således mulighed for at påvirke folkesundheden i markant grad ved at reducere morbiditet, mortalitet og omkostninger forbundet med apopleksi i Danmark. Den kliniske evaluering i LIFE-undersøgelsen viste endvidere, at losartanbehandling reducerede den relative risiko for debut af diabetes med 25%

($p = 0,001$) [18]. De velkendte helbredsomkostninger forbundet med diabetes taget i betragtning ville inklusion af udgifter forbundet med diabetes yderligere have reduceret omkostningerne i den losartanbehandlede gruppe og muligvis have ført til en stigning i overlevelse og QALY.

Samlet set viser denne analyse, at behandling med losartan af hypertensive patienter med LVH i Danmark er klart omkostningseffektiv, idet der skabes bedre helbred (i form af færre tilfælde af apopleksi) for et beløb, der i relation til, hvad der ellers bruges i sundhedsvæsenet, må anses for at være meget beskedent.

Korrespondance: *Hans Keiding*, Økonomisk Institut, Københavns Universitet, Studiestræde 6, DK-1455 København K. E-mail: hans.keiding@econ.ku.dk

Antaget: 2. februar 2006

Interessekonflikter: *Hans Keiding* og *Per Hildebrandt* har modtaget honorar af MSD Danmark for udarbejdelse af manuskriptet. *Thomas Burke* og *George W. Carides* har fast ansættelsesforhold i virksomheder tilknyttet Merck, Sharp og Dohme.

Litteratur

- 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1011-53.
- Chobanian AV, Bakris GL, Black HR et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA* 2003;289:2560-72.
- Kannel WB. Prevalence and implications of uncontrolled systolic hypertension. *Drugs Aging* 2003;20:77-86.
- Hypertensio arterialis, behandlingsvejledning. København: Dansk Hypertensionselskab, 2004. www.hypertension.suite.dk/2005/Behandlingsvejledning2004.pdf. behandlingsvejledning. København: 2004.
- Hermann TS, Neldam S. Hypertension i almen praksis. *Ugeskr Læger* 2002; 164:5242-4.
- Forebyggelse af iskæmisk hjertekarsygdom i almen praksis, 2. reviderede udgave. København: DSAM, 2002.
- Den tværfaglige arbejdsgruppe for forebyggelse af kardiovaskulær sygdom i Danmark nedsat af Dansk Cardiologisk Selskab. Kliniske retningslinier for forebyggelse af kardiovaskulær sygdom i Danmark. Tillæg til Cardiologisk Forum, august 2004.
- Dahlof B, Devereux R, Kjeldsen SE et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomized trial against atenolol. *Lancet* 2002;359:995-1003.
- Ghatnekar O, Persson U, Glader EL et al. Cost of stroke in Sweden: an incidence estimate. *Int J Technol Assess Health Care* 2004;20:375-80.
- National Institute for Clinical Excellence (NICE). Guide to the Technology Appraisal Process, NHS; 2004. www.nice.org.uk/pdf/TAP.pdf /maj 2006
- Drummond M, McGuire A, red. Economic evaluation in health care, merging theory with practice. Oxford: Oxford University Press, 2001.
- Efron B, Tibshirani R. An Introduction to the Bootstrap. New York: Chapman and Hall, 1993.
- Jönsson B, Carides GW, Burke TA et al. Cost effectiveness of losartan in patients with hypertension and LVH: an economic evaluation for Sweden of the LIFE trial. *J Hypertens* 2005;23:1425-31.
- Eichler HG, Kong SX, Gerth WC et al. Use of cost-effectiveness analysis in health-care resource allocation decision-making: how are cost-effectiveness thresholds expected to emerge? *Value Health* 2004;7:518-28.
- Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering. Evaluering af apopleksibehandling i Danmark 1990-2000 med fokus på organisation og struktur. København: Sundhedsstyrelsen, 2002.
- Sekretariatet for Referenceprogrammer (SFR), Center for Evaluering af Medicinsk Teknologi Vurdering, Referenceprogram for behandling af patienter med apopleksi. København: Sundhedsstyrelsen, 2003.
- Dahlöf B, Burke TA, Krobot K et al. Population impact of losartan ude on stroke in the European Union (EU): projections from the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *J Human Hypertens* 2004;18:367-73.
- Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K et al. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002;20:1879-86.