

Gesundheitsökonomische Aspekte der chronischen Herzinsuffizienz

Teil 2: Pharmakoökonomische Bewertung der Therapie der Herzinsuffizienz

T. D. Szucs*

Zusammenfassung

Vor dem Hintergrund zunehmender Innovationen im Arzneimittel- und Medizintechnikbereich wird die Frage nach der Wirtschaftlichkeit dieser Methoden immer wichtiger. Da die Folgekosten der Herzinsuffizienz derart hoch sind, zeigen die meisten pharmakologischen Wirkstoffe einen Nettonutzen, d. h. die Kosten der medikamentösen Therapie (vor allem ACE-Hemmer und Betablocker) werden durch Einsparungen auf der Seite der Morbidität wettgemacht. Auch neuere Untersuchungen im Bereich der nicht medikamentösen Therapie (z. B. CRT) weisen auf eine angemessene Wirtschaftlichkeit hin.

Einleitung

In den letzten 10 Jahren sind bereits viele pharmakoökonomische Untersuchungen und gute Übersichten zur Wirtschaftlichkeit der Herzinsuffizienztherapie sowie zur Methodologie erschienen. Nachfolgend werden einige hervorragende ökonomische Analysen stellvertretend für die verschiedenen Studientypen besprochen.

ACE-Hemmer

Bei der Behandlung der Herzinsuffizienz kommt der Therapie mit ACE-Hemmern eine wachsende Bedeutung bei der Prävention von Komplikationen zu. In klinischen Studien konnten bereits eine Senkung der Mortalitätsrate sowie eine Progressionsverlangsamung bei der Entwicklung klinischer Symptome gezeigt werden [1]. Ein weiterer Vorteil dieser Behandlung liegt in der verbesserten Lebensqualität der betroffenen Patienten [2, 3].

In der SOLVD-(«Studies of Left Ventricular Dysfunction»)-Studie konnte die Reduktion von Morbidität und Mortalität kardiovaskulärer Komplikationen durch die Gabe des ACE-Hemmers Enalapril bei Patienten mit Herzinsuffizienz gezeigt werden. In einer Wirtschaftlichkeitsuntersuchung wurden die Implikationen

dieser Therapie aus der Perspektive der Schweizer Kostenträger (Krankenkassen) in einer retrospektiven Analyse evaluiert. Datengrundlage der ökonomischen Evaluation der Enalapril-Therapie bei Patienten mit Herzinsuffizienz ist die von den SOLVD-Investigatoren durchgeführte Untersuchung. Diese prospektive, placebokontrollierte, doppelblinde, über durchschnittlich 3,45 Jahre (41,4 Monate) durchgeführte klinische Studie umfasst insgesamt 2569 Patienten mit einer Herzinsuffizienz. Die Daten über die Kosten der Therapie mit Enalapril, durchschnittlicher Tagespflegesatz der Spitalkosten pro Tag für allgemeine Krankenhäuser und durchschnittliche Spitalaufenthaltsstage wurden nationalem statistischem Datenmaterial entnommen. Im Rahmen der Kostenwirksamkeitsanalyse wurden die Kosten des Inputs und des klinischen Ergebnisses einander gegenübergestellt. Aufgrund der zusätzlich zur Basistherapie durchgeführten ACE-Hemmer-Therapie war in der enalaprilbehandelten Gruppe im Vergleich zur Placebogruppe ein Mehraufwand von rund Fr. 2,5 Millionen zu verzeichnen. Diesen anfänglichen Mehrausgaben standen geringere Kosten im Bereich vermiedener Hospitalisierungskosten (Einsparungen von Fr. 6,45 Mio.) zugunsten der Enalapril-Gruppe gegenüber. Bezogen auf die 2569 Patienten der SOLVD-Studie ergeben sich Einsparungen von Fr. 4,26 Mio. Die Studie zeigte, dass die ACE-Hemmer-Therapie nicht nur, wie in der SOLVD-Studie gezeigt wurde, einen hohen medizinischen Nutzen in sich birgt, sondern darüber hinaus einen ökonomischen Nutzen mit einem deutlichen Einsparpotential von etwa Fr. 3315.– pro Patient [4].

Die ökonomischen Vorteile der ACE-Hemmer-Therapie in der chronischen Herzinsuffizienz konnten auch von anderen Autoren belegt werden [5]. In einer Kostenwirksamkeitsanalyse konnte gezeigt werden, dass die Therapie der Herzinsuffizienz mit spezifischen Vasodilatoren des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems wirtschaftlicher ist als andere anerkannte medizinische Interventionen [6]. Mittels einer Analyse auf der Basis von drei verschiedenen, un-

* Dieser Artikel erscheint im Rahmen des Aufklärungsprogramms «Herzinsuffizienz» der Schweizerischen Herzstiftung. Er wird im Namen der Projektgruppe «Herzinsuffizienz» der Schweizerischen Herzstiftung und der Arbeitsgruppe «Herzinsuffizienz» der Schweizerischen Gesellschaft für Kardiologie publiziert. Die folgenden Mitglieder haben zu dieser Publikation beigetragen: H.-P. Brunner, Basel; P. Buser, Basel; D. Conen, Aarau (Vertreter der SGIM); R. Darioli, Lausanne; O. M. Hess, Bern; R. Lerch, Genf; P. Mohacsi, Bern; R. Mordasini, Bern; G. Noll, Zürich; P. Périat, Riehen (Vertreter der SGAM); M. Pfisterer, Basel; W. Rutishauser, Genf; T. Szucs, Zürich (Verfasser); P. Trigo-Trindade, Genf.

Korrespondenzadresse:
Thomas D. Szucs, MD MBA MPH
European Center of Pharmaceutical
Medicine
University Hospital
CH-4031 Basel

und
Institut für Sozial-
und Präventivmedizin, Universität
Gloriastrasse 18
CH-8006 Zürich

E-Mail: thomas.szucs@unibas.ch

abhängigen Studien (SOLVD [7], V-HeFT I [8] und II [9]) wurden die inkrementalen, d.h. die zusätzlichen Kosten pro gerettetes Lebensjahr von Enalapril gegenüber einer Kombination von Hydralazin und Isosorbid-Dinitrat in Höhe von USD 9700 für die USA errechnet [10]. Diese *Nettoinvestition*, also keine Kosteneinsparung, ist immer noch als wirtschaftlich zu bezeichnen [11] und steht in gewissem Kontrast zur vorliegenden Studie, in welcher eine *Nettoeinsparung* ermittelt wurde. Die Gründe hierfür liegen in der Modellstruktur, den Annahmen der Autoren bezüglich Hospitalisationen und deren Beziehung zu vorangehenden kardiovaskulären Ereignissen. Ebenfalls verliessen sich die Autoren auf geschätzte und extrapolierte Odds Ratios anstatt einer geschätzten Überlebensfunktion. Zudem wurden die Kosten aus der gesellschaftlichen Perspektive bewertet. In einer neueren, ebenfalls amerikanischen Untersuchung wurde eine Nettoeinsparung von USD 718 über den Zeitraum von 48 Monaten ermittelt. Extrapoliert auf die gesamte Lebenszeit eines Patienten errechneten sich USD 80 pro gerettetes Lebensjahr. Die Mehrheit von unabhängigen Studien in anderen Ländern wiesen jedoch ebenfalls Nettoeinsparungen auf. Dies konnte in Auswertungen der SOLVD-Studie in Kanada, Australien [12], Frankreich [13] sowie Deutschland [14], Neuseeland [15] und Grossbritannien [16] gezeigt werden. Die erzielbaren Einsparpotentiale pro Patient, bezogen auf den Zeitraum von 3,5 Jahren, betragen USD 401 in Kanada, USD 770 in Australien, USD 1437 in Frankreich, USD 1595 in Deutschland, USD 1184 in Neuseeland. In der englischen Studie wurden Einsparungen für das englische Gesundheitssystem NHS in der Grössenordnung von GBP 51,2 Mio. errechnet, unter Annahme einer Prävalenz der Herzinsuffizienz von 1% und einer breiteren Anwendung von Enalapril [17].

Aus der Perspektive der Schweizer Kostenträger und auf der Grundlage der Kostenanalyse von zwei klinischen Studien [18, 19] konnten wir für Fosinopril Einsparungen in der Herzinsuffizienz von Fr. 2140.– bzw. Fr. 2411.– belegen innerhalb von 3 bzw. 6 Monaten [20]. Ähnliche Ergebnisse fanden wir auch für hochdosiertes Lisinopril [21] im Kontext der ATLAS-Studie.

Mittlerweile wurden für die ACE-Hemmer noch weitere ökonomische Daten gesammelt, aber aus Platzgründen wird nicht auf deren Besprechung eingegangen. Es ist jedoch hier vor dem Hintergrund der kürzlich veröffentlichten HOPE-Studie mit einem weiteren Kosteneffektivitätsvorteil für Ramipril zu rechnen [22].

Angiotensin-I-Hemmer

Die Datenlage zur Ökonomie der Angiotensin-II-Antagonisten ist noch sehr dürftig. Eine einzige Studie wurde auf der Basis der ELITE-II-Studie publiziert. Dasbach et al. zeigten, dass die relative Kosteneffektivität von Losartan im Vergleich zu Captopril USD 4047 pro gerettetes Lebensjahr beträgt [23]. Die ValHeft-Studie mit Valsartan zeigte zwar eine signifikante Senkung der Hospitalisationen unter Valsartan, jedoch wurde bis heute noch keine spezifische Wirtschaftlichkeitsuntersuchung publiziert [24].

Betablocker

Der ökonomische Nutzen der Betablocker ist relativ neu in der Herzinsuffizienz und wird noch weiter evaluiert. Gegenwärtig existieren mehrere umfangreiche Studien mit dem Endpunkt Mortalitätsrate. Auf der Basis der CIBIS-II-Studie konnte erstmals die ökonomischen Vorteile einer Betablockertherapie mit Bisoprolol in der Herzinsuffizienz aufgezeigt werden [25].

Diese klinische Kosteneffektivitätsanalyse der Bisoprolol-Therapie basiert auf den Daten einer eigens definierten Subpopulation der CIBIS-II-Studie. In der eingebetteten Kostenanalyse in Frankreich, Deutschland und Grossbritannien wurden ausschliesslich die folgenden direkten Kosten berücksichtigt: Medikamentenkosten für die Bisoprolol-Behandlung und Hospitalisationskosten in bezug auf die Herzinsuffizienz und deren Komplikationen. In allen drei Ländern waren die Behandlungskosten in der Bisoprolol-Gruppe 5–10% tiefer, auch unter Einschluss der Visiten zur Dosisanpassung und Medikamentenkosten. Die Behandlungskosten in der Placebo- und Bisoprolol-Gruppe waren pro Patient Ffr. 35 009 vs. Ffr. 31 762 in Frankreich, DM 11 563 vs. DM 10 784 in Deutschland und GBP 4978 vs. GBP 4722 in Grossbritannien [26]. Nettoeinsparungen von DM 1254 pro Patient in der Bisoprolol-Gruppe konnten wir in der gesundheitsökonomischen Subanalyse der in Deutschland eingeschlossenen CIBIS-II-Patienten ebenfalls feststellen [27]. Ähnliche Ergebnisse finden sich für Frankreich [28] und Schweden [29].

In der US-Carvedilol-Heart-Studie wurde ebenfalls die Kosteneffektivität der Carvedilol-Therapie in der Herzinsuffizienz evaluiert. Mit einem Markov-Modell wurde die Lebenserwartung und die lebenslangen Medikamentenkosten berücksichtigt. Die Carvedilol-Therapie wies eine inkrementale Kosteneffektivität zwischen USD 12 799 und USD 29 477 pro gerettetes Lebensjahr auf [30]. Eine andere Studie von Najib belegte ebenfalls den ökonomischen Vorteil in den USA [31].

Tabelle 1

Übersicht von Kosteneffektivitätsstudien im Bereich der Herzinsuffizienz.

Autor	Studie	Wirkstoff	Klinische Endpunkte	Kostenendpunkte
Paul et al. 1994 [6]	V-HeFT I; V-HeFT II; SOLVD	Enalapril, Hydralazin und Isosorbid-Dinitrat	V-HeFT I: Reduktion von Mortalität um 34 %; V-HeFT II: Reduktion von Mortalität um 28 %; SOLVD: Reduktion von Mortalität um 16 %, weniger Hospitalisationen	Enalapril: USD 5600 pro gerettetes Lebensjahr
Butler and Fletcher 1996 [12]	SOLVD	Enalapril	Reduktion von Mortalität um 16 %, 1,68–1,8 Monate höhere Lebenserwartung, weniger Hospitalisationen	Einsparungen von USD 171 bis USD 252 pro Patient therapiert mit Enalapril
Szucs et al. 1997 [4]	SOLVD	Enalapril	Weniger Hospitalisationen	Einsparungen im stationären Bereich, Kostenreduktion von Fr. 3315.– pro Patient
Kleber 1994 [5]	München MHFT	Captopril	Reduktion der HI-Fortschreitung um 59 %	Totale Kosten «fast gleich» mit Captopril versus Placebo
Tsevat et al. 1995 [37]	SAVE	Captopril	Reduktion von Mortalität um 19 %, Reduktion der Hospitalisation um 22 %, 25% Reduktion von MI	Kosten pro QALY von USD 60 800 bis USD 37 000 für Patienten im Alter zwischen 50 und 80
Ess et al. 2002 [21]	ATLAS	Lisinopril	Reduktion der CHF Hospitalisationen 24 %	Einsparungen Fr. 1116.– pro Patient/Jahr
Ward et al. 1995 [38]	PROVED RADIANCE	Digoxin	PROVED: Reduktion der HI-Exazerbationen um 50 % RADIANCE: Reduktion der HI-Exazerbationen um 77 %	Fortsetzung von Digoxin spart USD 338 pro Patient
Delea et al. 1999 [30]	US Carvedilol Heart Study	Carvedilol	Reduktion von Mortalität um 65 %; Reduktion der Hospitalisationen um 27 %	Bereich des inkrementalen Kosteneffektivitätsquotienten: USD 12 800–USD 29 500 / gerettetes Lebensjahr
Schädlich et al. 1997 [39]	CIBIS I	Bisoprolol	Weniger Hospitalisationen	Reduktion der Gesamtkosten um DM 157 272 pro 1000 Patienten-Jahren
McMurray 1999 [26]	CIBIS II (Gesamte gesundheitsökonomische Population)	Bisoprolol	Reduktion der Hospitalisationen um 28 %	Behandlungskosten in Frankreich, Deutschland und Grossbritannien 5 bis 10 % tiefer als bei der Standardtherapie
Szucs TD et al. 2000 [27]	CIBIS II (Gesundheitsökonomische Population Deutschland)	Bisoprolol	Reduktion der Hospitalisationen um 28 %	Bisoprolol-Gruppe: DM 7651; Placebo: DM 8905 pro Patient
Dasbach et al. 1999 [23]	ELITE II	Losartan	Gewinn an Lebenserwartung: 0,2 Jahre (nur gesundheitsökonomischer Teil von ELITE II)	Inkrementale Kosteneffektivität Losartan versus Captopril: USD 4047 pro gerettetes Lebensjahr

HeFT = Veterans Administration Heart Failure Trial; SOLVD = Studies of Left Ventricular Dysfunction treatment trial; MHFT = Mild Heart Failure Trial; SAVE = Survival and Ventricular Enlargement trial; MI = Myokard Infarkt; QALY = Quality adjusted years of life; PROVED = Prospective Randomised Study of Ventricular Failure and Efficacy of Digoxin trial; RADIANCE = Rand of Digoxin and Inhibitors of Angiotensin Converting Enzyme trial; HI = Herzinsuffizienz.

Diuretika

Am besten wurde in der Literatur die Wirtschaftlichkeit von Torasemid belegt [32, 33]. In einer retrospektiven Beobachtungsstudie in der Schweiz, mit 111 Patienten pro Gruppe (total 222 Patienten), wurden Daten zum Krankheitsverlauf und zu den verbrauchten Ressourcen unter Torasemid- bzw. Furosemid-Behandlung unter Routinebedingungen in der ambulanten Praxis erhoben [34]. Die Ergebnisse der Schweizer Studie wurden den Studienergebnissen einer deutschen Studie (total 1000 Patienten) mit identischem Studiendesign gegenübergestellt [35]. Die Ergebnisse zeigen eine geringere

Hospitalisationshäufigkeit für Patienten mit Torasemid-Therapie. Während in der Schweiz 3,6 % der Patienten mit Torasemid-Behandlung und 5,4 % der Patienten mit Furosemid-Behandlung hospitalisiert wurden, liegt der Vergleich in Deutschland bei 1,4 % zu 2,0 %. Die Schweizer Patienten weisen dabei im Vergleich zum deutschen Patientenkollektiv ein signifikant höheres Durchschnittsalter und eine signifikant längere Dauer ihrer Herzinsuffizienz auf. Die Autoren folgerten, dass die Torasemid-Therapie potentielle Vorteile in klinischer und ökonomischer Hinsicht gegenüber der Behandlung mit Furosemid bei Patienten mit CHF zeigt.

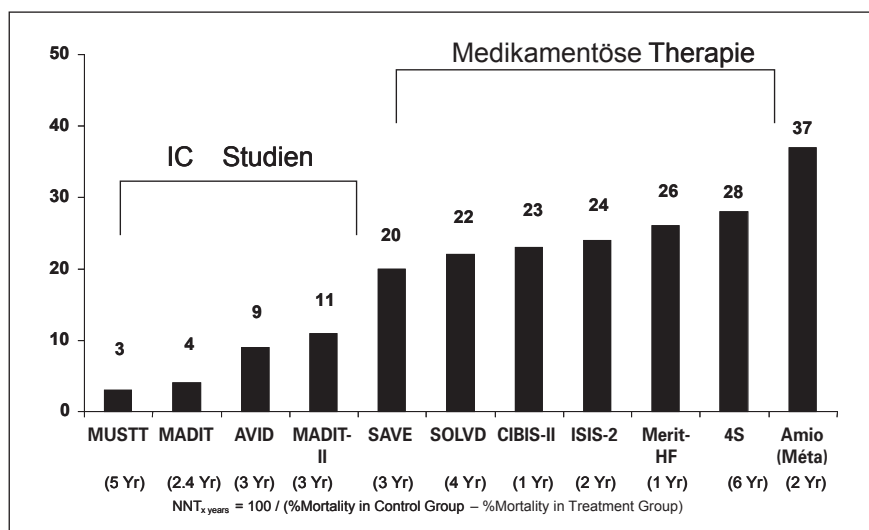
Wirtschaftlichkeit der nichtmedikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz

Im Hinblick auf die Wirtschaftlichkeit der Resynchronisationstherapie der chronischen Herzinsuffizienz (CRT) konnte unsere Forschungsgruppe entsprechende Untersuchungen durchführen. Wir schätzen, dass etwa 1900 Patienten in der Schweiz für eine solche Therapie in Frage kommen, und gehen von Kosten zwischen Fr. 5,1 Mio. und Einsparungen von etwa Fr. 760 000.– während 5 Jahren aus. Diese grosse Spannweite beruht auf der Wahl des entsprechenden Szenarios der geplanten Kostenübernahme durch die gesetzliche Krankenversicherung. Unsere Modellrechnung zeigt in der Basisanalyse und unter Berücksichtigung der eingesparten Akuthospitalisationen Kosten der CRT von Fr. 10 700.– pro Person bis zum Ende von Jahr 1 nach der Implantation und Einsparungen in Höhe von Fr. 1600.– bis zum Ende von Jahr 2. Zusammenfassend gehen wir davon aus, dass die CRT im Sinne einer sinnvollen Kosten-Nutzen-Relation wirtschaftlich ist und möglicherweise sogar kostensparend sein wird.

In diesem Zusammenhang interessant ist der Vergleich der medikamentösen und nicht-medikamentösen Therapie der Herzinsuffizienz, dargestellt als absolute Risikoreduktion im Sinne der *numbers needed to treat (NNT)*, um einen Todesfall zu verhindern (Abb. 1). Zu beachten in dieser Abbildung sind jedoch die Unterschiede im Ausgangsrisiko der betrachteten Studienpopulationen, die in den Medikamentenstudien niedriger ist als in den Studien mit Devices.

Abbildung 1

Vergleich der absoluten Risikoreduktion (Anzahl behandelte Patienten zur Verhütung eines Todesfalles) nichtmedikamentöser versus medikamentöser Therapieansätze kardiovaskulärer Erkrankungen (eigene Darstellung).



Perspektiven und offene Fragen

Ein wichtiger Aspekt bei der Evaluation der Wirtschaftlichkeit der Herzinsuffizienzbehandlung bleibt die Frage, inwieweit die künftigen Kosten, aufgrund einer Lebensverlängerung, das Gesamtergebnis beeinflussen. Eine Antwort auf diese Frage wurde kürzlich in einer Untersuchung im Bereich der Hypertonie gefunden [36]. Erstaunlicherweise und entgegen der Intuition bestehen die grössten Unterschiede in den jüngeren Jahrgängen und nicht bei älteren Patienten. Eine weitere Herausforderung ist die Untersuchung des Einflusses der Compliance auf die Wirtschaftlichkeit der Therapie.

Leider berücksichtigen viele ökonomische Untersuchungen die Herzinsuffizienz als isolierten Risikofaktor. Da Patienten mit Herzinsuffizienz oftmals mehrere Risikofaktoren aufweisen, sollten diese in künftigen Analysen mitberücksichtigt werden.

Weiterhin müssen zur ökonomischen Bewertung von Arzneimittel viele Annahmen getroffen werden. Hierzu zählen 1. die Formel zur Vorhersage des kardiovaskulären Risikos; 2. das Ausmass des Therapienutzens, u.a. in Abhängigkeit des Alters; 3. die möglichen Effekte verschiedener Therapien hinsichtlich der unterschiedlichen Zielgrössen (z. B. Auswurfsfraktion); 4. die Berücksichtigung der Lebensqualität und der Patientenpräferenzen; 5. die Wahl des Diskontsatzes sowie 6. die Vorgehensweise für die Sensitivitätsanalysen (univariat versus multivariat).

Schlussfolgerungen

Aufgrund der gegenwärtig zur Verfügung stehenden Datenlage besteht kein Zweifel, dass für den grössten Anteil der Patientenpopulation die gegenwärtig zur Verfügung stehende Therapie der Herzinsuffizienz eindeutig *wirtschaftlich* ist. Dennoch bestehen Ansatzpunkte, um die Wirtschaftlichkeit der Therapie noch zu erhöhen. Dazu gehören 1. die genaue Diagnosestellung; 2. die exakte Bestimmung der ventrikulären Funktion; 3. das Erreichen einer optimalen Therapieeinstellung sowie 4. die Erhöhung der Therapietreue. Auch ist die Frage noch offen, inwieweit Modifikationen des Lebensstils sowie Disease-Management-Programme die Wirtschaftlichkeit positiv beeinflussen können.

Interessenkonflikte: keine

Finanzierung: keine

Literatur

- 1 Garg R, Yusuf S, for the Collaborative Group on ACE Inhibitor Trials. Overview of randomised trials of angiotensin-converting enzyme inhibitors on mortality and morbidity in patients with heart failure. *JAMA* 1995;273:1450-6.
- 2 Rogers WJ, Johnstone DE, Yusuf S, Weiner DH, Gallagher P, Bittner VA, et al. Quality of life among 5,025 patients with left ventricular dysfunction randomized between placebo and enalapril: the Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:393-400.
- 3 Konstam V, Salem D, Pouleur H, Kostis J, Gorkin L, Shumaker S, Mottard I, Woods P, Konstam MA, Yusuf S. Baseline quality of life as a predictor of mortality and hospitalization in 5,025 patients with congestive heart failure. SOLVD Investigations. *Studies of Left Ventricular Dysfunction Investigators. Am J Cardiol* 1996;78:890-5.
- 4 Szucs TD, Goedde M, Berger K, Kiowski W. Wirtschaftlichkeit der ACE-Hemmung in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz in der Schweiz. Evaluation auf der Grundlage der SOLVD-Studie. *Schweiz Med Wochenschr* 1997;127:1234-41.
- 5 Kleber FX. Socioeconomic aspects of ACE inhibition in the secondary prevention in cardiovascular diseases. *Am J Hyper* 1994;7:112-6.
- 6 Paul SD, Kuntz KM, Eagle KA, Weinstein MC. Costs and effectiveness of angiotensin converting enzyme inhibition in patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 1994;154:1143-9.
- 7 von Neumann J, Morgenstern O. *Theory of games and economic behavior*. New York: Wiley; 1953.
- 8 Cohn J, Johnson G, Ziesche S, et al. A comparison of enalapril with hydralazine-isosorbide dinitrate in the treatment of chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1991;325:303-10.
- 9 Cohn JN, Archibald DG, Ziesche S, et al. Effect of vasodilator therapy on mortality in chronic congestive heart failure. *N Engl J Med* 1986;314:1547-52.
- 10 Glick H, Cook J, Kinosian B, et al. Costs and effects of enalapril therapy in patients with symptomatic heart failure: An economic analysis of the studies of left ventricular dysfunction (SOLVD) treatment trial. *J Card Failure* 1995;1:371-9.
- 11 Laupacis A. How attractive does a new technology have to be to warrant adoption and utilization? *Can Med Assoc J* 1992;146(4):473-81.
- 12 Butler JRG. A cost-effectiveness analysis of enalapril maleate in the management of congestive heart failure in Australia. *Aust NZ J Med* 1996;26:89-95.
- 13 Wilde MI, Bryson HM, Goa KI. Enalapril. A review of quality-of-life and pharmacoeconomics aspects of its use in heart failure and mild moderate hypertension. *Pharmacoeconomics* 1994;6:155-82.
- 14 Rogers WJ, Johnstone DE, Yusuf S, Weiner DH, Gallagher P, Bittner VA, et al. Quality of life among 5,025 patients with left ventricular dysfunction randomized between placebo and enalapril: the Studies of Left Ventricular Dysfunction. *J Am Coll Cardiol* 1994;23:393-400.
- 15 Scott WG, Scott HM. Heart failure. A decision analytic analysis of New Zealand data using the published results of the SOLVD Treatment trial. *Pharmacoeconomics* 1996;9:156-67.
- 16 Hart W, Rhodes G, McMurray J. The cost effectiveness of enalapril in the treatment of chronic heart failure. *Br J Med Econ* 1993;6:91-8.
- 17 Rich MW, Nease RF. Cost-effectiveness analysis in clinical practice. *Arch Intern Med* 1999;159:1690-700.
- 18 Ehrhardt L, et al. Fosinopril attenuates clinical deterioration and improves exercise tolerance in patients with heart failure. Fosinopril Efficacy/Safety Trial (FEST) Study Group. *Eur Heart J* 1995;16:1892-9.
- 19 Brown EJ Jr, Chew PH, MacLean A, Gelperin K, Ilgenfritz JP, Blumenthal M. Effects of fosinopril on exercise tolerance and clinical deterioration in patients with chronic congestive heart failure not taking digitalis. Fosinopril Heart Failure Study Group. *Am J Cardiol* 1995;75:596-600.
- 20 Szucs TD, Sokolovic E. Ökonomische Bedeutung der Herzinsuffizienz – Eine Übersicht der Kosten und der Wirtschaftlichkeit der Therapie. *Herz* 2000;25:538-46.
- 21 Ess SM, Szucs TD. High-dose lisinopril in heart failure: economic considerations. *Cardiovasc Drugs Ther* 2002;16:365-71.
- 22 Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000;342:748.
- 23 Dasbach EJ, Rich MW, Segal R, Gerth WC, Carides GW, Cook JR, et al. The cost-effectiveness of losartan versus captopril in patients with symptomatic heart failure. *Cardiology*. 1999;91:189-94.
- 24 Carson P, Tognoni G, Cohn JN. Effect of Valsartan on hospitalization: Results from Val-HeFT. *J Card Fail* 2003;9(3):164-71.
- 25 Szucs T, Goedde M, Berger K, Kiowski W. Wirtschaftlichkeit der ACE-Hemmung in der Therapie der chronischen Herzinsuffizienz in der Schweiz: Evaluation auf der Grundlage der SOLVD-Studie. *Schweiz Med Wochenschr* 1997;127:1234-41.
- 26 Reduced costs with Bisoprolol treatment for heart failure: an economic analysis of the second cardiac insufficiency Bisoprolol study (CIBIS-II). *Eur Heart J* 2001;22:1021-31.
- 27 Szucs TD, Schwenkglens M, Paschen B, Follath F. Wirtschaftlichkeit von Bisoprolol in der Behandlung der Herzinsuffizienz in Deutschland. *Med Klin* 2000;9(12):663-71.
- 28 Levy P, Lechat P, Leizorovicz A, Levy E. A cost-minimization of heart failure therapy with bisoprolol in the French setting: an analysis from CIBIS trial data. *Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study*. *Cardiovasc Drugs Ther*. 1998;12:301-5.
- 29 Ekman M, Zethraeus N, Jonsson B. Cost effectiveness of bisoprolol in the treatment of chronic congestive heart failure in Sweden: analysis using data from the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II trial. *Pharmacoeconomics* 2001;19:901-16.

- 30 Delea TE, Vera-Llonch M, Richner RE, Fowler MB, Oster G. Cost-effectiveness of carvedilol for heart failure. *Am J Cardiol* 1999;83:890-6.
- 31 Najib MM, Goldberg Arnold RJ, Kaniecki DJ, Pettit KG, Roth D, et al. Medical resource use and costs of congestive heart failure after carvedilol use. *Heart Dis* 2002;4(2):70-7.
- 32 Young M, Plosker GL. Torasemide: a pharmacoeconomic review of its use in chronic heart failure. *Pharmacoeconomics* 2001;19:679-703.
- 33 Noe LL, Vreeland MG, Pezzella SM, Trotter JP. A pharmacoeconomic assessment of torsemide and furosemide in the treatment of patients with congestive heart failure. *Clin Ther* 1999;21:854-66.
- 34 Spannheimer A, Muller K, Falkenstein P, Reitberger U, Gutzwiller F, Follath F. Diuretika-Langzeitbehandlung bei Herzinsuffizienz: Gibt es Unterschiede zwischen Furosemid und Torasemid? *Schweiz Rundsch Med Prax* 2002;91:1467-75.
- 35 Spannheimer A, Goertz A, Dreckmann-Behrendt B. Comparison of therapies with torasemide or furosemide in patients with congestive heart failure from a pharmacoeconomic viewpoint. *Int J Clin Pract* 1998;52:467-71.
- 36 Johanneson M, Meltzer D, O'Connor RM. Incorporating future costs in medical cost-effectiveness analysis: implications for the cost-effectiveness of the treatment of hypertension. *Med Decis Making* 1997;17:382-9.
- 37 Tsevat J, Duke D, Goldman L, Pfeffer MA, Lamas GA, Soukup JR, et al. Cost-effectiveness of captopril therapy after myocardial infarction. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:920-1.
- 38 Ward RE, Gheorghide M, Young JB, Uretsky B. Economic outcomes of withdrawal of digoxin therapy in adult patients with stable congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1995;26:93-101.
- 39 Schadlich PK, Paschen B, Brecht JG. Cost effectiveness of bisoprolol in heart failure. Economic evaluation of the Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) for Germany. *Med Klin* 1997;92:499-504.