

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie,
Campus Virchow-Klinikum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Potentielle Kosten-Effektivität
der Therapiekontrolle durch Spiegelbestimmung bei Patienten
mit therapieresistenter Hypertonie

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Herrn Oliver Wooki Chung

aus München

Datum der Promotion: 05.06.2016

Inhaltsverzeichnis

	Seitenzahl
Inhaltsverzeichnis	1
Abstrakt in Deutsch	2
Abstrakt in Englisch	3
Eidesstattliche Versicherung	4
Anteilerklärung	5
Auszug aus der Journal Summary List (ISI)	6
Druckexemplar der ausgewählten Publikation	7
Lebenslauf	18
Publikationsliste	19
Präsentationen im Rahmen der Dissertation	22
Danksagung	23

Abstrakt Deutsch

Potentielle Kosten-Effektivität der Therapiekontrolle durch Spiegelbestimmung bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie.

Einführung: Nonadhärenz bezüglich der medikamentösen Therapie stellt in der Behandlung von Patienten mit angenommener therapieresistenter Hypertonie ein beträchtliches Problem dar. Die Spiegelbestimmung der antihypertensiven Medikation durch Therapeutisches Drug Monitoring (TDM) ist ein geeigneter Weg Nonadhärenz zu entdecken und Ursachen zu identifizieren. Die Kosteneffektivität des TDM wurde jedoch bislang in Deutschland nicht untersucht.

Methodik: Ein Markov Modell wurde benutzt, um in therapieresistenten Patienten Lebensjahre, qualitätsadjustierte Lebensjahre (QALYs), Kosten und die potentielle Kosten-Effektivität zu untersuchen. Die Patienten erhielten entweder eine TDM optimierte Therapie oder die bestmögliche Standardtherapie. Das Modell hatte eine Laufzeit vom dreißigsten bis zum hundertsten Lebensjahr oder Tod bei einer Zyklusdauer von einem Jahr. Die Effektivität des TDM wurde durch die Reduktion der Hypertonie assoziierten Mortalität und Morbidität modelliert. Die Kosten-Effektivität wurde aus der Sicht eines Kostenträgers untersucht. Deterministische und probabilistische Sensitivitätsanalysen wurden durchgeführt.

Ergebnisse: In der Altersgruppe der Sechzigjährigen erzielte das TDM einen Hinzugewinn von 1,07 QALYs bei Männern und 0,97 QALYs bei Frauen, was mit zusätzlichen Kosten von jeweils 3.854€ und 3.922€ verbunden war. Geht man von einer Zahlungsbereitschaft von 35.000€ pro QALY aus, lag die Wahrscheinlichkeit, dass das TDM kosteneffektiv ist, in allen Altersstufen von 30-90 Jahren bei $\geq 95\%$. Die Ergebnisse wurden insbesondere durch die Häufigkeit der Durchführung des TDM, die Rate der Non-Responder und das Ausmaß des Effekts des TDM auf den Blutdruck beeinflusst.

Schlussfolgerung: TDM stellt in Patienten mit therapieresistenter Hypertonie eine potentiell kosteneffektive Therapieoption dar. Dies gilt für eine Vielzahl von Patienten und unabhängig von Alter und Geschlecht.

Abstrakt Englisch

Potential cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring in patients with resistant hypertension.

Introduction: One of the major problems in therapy of patients with presumed resistant hypertension is nonadherence to drug intake. Therapeutic drug monitoring (TDM) has been shown to be a potent tool to detect nonadherence and identify barriers to treatment adherence. The cost-effectiveness of TDM has yet been unclear.

Methods: In patients with resistant hypertension, a Markov model was used to evaluate life-years, quality-adjusted life years (QALYs), costs and incremental cost-effectiveness ratios. Patients received either TDM optimized therapy or standard best medical therapy. A cycle length of one year was used in a model running from the age of 30 to 100 or death. The efficacy of TDM was modeled by reduction in risk of hypertension-related mortality and morbidity. All cost analyses were performed from a payer's perspective and deterministic and probabilistic sensitivity analyses were conducted.

Results: TDM gained 1.07 QALYs in men and 0.97 QALYs in women at additional costs of 3.854 EUR and 3.922 EUR in the age group of 60-year olds. With an assumed willingness-to-pay threshold of 35.000 EUR per QALY gained, probability of TDM being cost-effective was $\geq 95\%$ in all age groups 30-90 years. Frequency of TDM testing, rate of nonresponders to TDM and magnitude of effect of TDM on blood pressure were factors influencing results the most.

Conclusion: TDM is a potential cost-effective healthcare intervention in patients with resistant hypertension. This finding is valid for a wide range of patients, independent of age and gender.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Herr Oliver Wooki Chung, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Potentielle Kosten-Effektivität der Therapiekontrolle durch Spiegelbestimmung bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE -www.icmje.org) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o) und werden von mir verantwortet.

Mein Anteil an der ausgewählten Publikation entspricht dem, der in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Betreuer, angegeben ist.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum: 19.09.2015

Oliver Wooki Chung

Anteilsklärung

Publikation :

Chung O, Vongpatanasin W, Bonaventura K, Lotan Y, Sohns C, Haverkamp W, Dorenkamp M.

Potential cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring in patients with resistant hypertension.

J Hypertens 2014; 32: 2411-2421

Anteilsklärung :

85%: Herr Oliver Wooki Chung entwickelte federführend das Konzept der Studie, führte die Literaturrecherchen sowie die Datensammlung durch und war maßgeblich an der statistischen Analyse beteiligt. Weiterhin erstellte Herr Oliver Wooki Chung selbstständig das Manuskript, beantwortete die Anmerkungen der Reviewer und präsentierte die Ergebnisse auf nationalen und internationalen Kongressen.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers

Unterschrift des Doktoranden

Auszug aus der Journal Summary List

Quelle:

ISI Web of KnowledgeSM

http://admin-apps.webofknowledge.com

Stand: 21.09.2015

21.9.2015

JCR-Web 4.5 Journal Summary List

ISI Web of KnowledgeSM
Journal Citation Reports[®]

WELCOME HELP

2014 JCR Science Edition
[Journal Title Changes](#)

Journal Summary List
Journals from: subject categories PERIPHERAL VASCULAR DISEASE [VIEW CATEGORY SUMMARY LIST](#)

Sorted by:

Journals 1 - 20 (of 60) Page 1 of 3

Ranking is based on your journal and sort selections.

Mark	Rank	Abbreviated Journal Title <i>(linked to Journal information)</i>	ISSN	JCR Data ⁱ						Eigenfactor [®] Metrics ^j	
				Total Cites	Impact Factor	5-Year Impact Factor	Immediacy Index	Articles	Cited Half-life	Eigenfactor [®] Score	Article Influence [®] Score
<input type="checkbox"/>	1	CIRCULATION	0009-7322	155571	14.430	15.200	4.508	423	9.7	0.27973	6.223
<input type="checkbox"/>	2	CIRC RES	0009-7330	47773	11.019	10.965	3.439	246	8.8	0.08284	3.794
<input type="checkbox"/>	3	HYPERTENSION	0194-911X	34018	6.480	7.032	1.828	355	8.4	0.05670	2.211
<input type="checkbox"/>	4	ARTERIOSCL THROM VAS	1079-5642	32864	6.000	6.195	1.353	312	8.4	0.05899	2.112
<input type="checkbox"/>	5	STROKE	0039-2499	58619	5.723	6.560	1.311	572	8.7	0.10311	2.132
<input type="checkbox"/>	6	J THROMB HAEMOST	1538-7933	14764	5.720	5.593	0.987	233	5.6	0.04504	2.033
<input type="checkbox"/>	7	CURR OPIN LIPIDOL	0957-9672	3864	5.656	5.659	1.250	64	6.6	0.00914	1.921
<input type="checkbox"/>	8	THROMB HAEMOSTASIS	0340-6245	16286	4.984	4.451	1.254	252	8.1	0.03200	1.489
<input type="checkbox"/>	9	ANGIOGENESIS	0969-6970	2224	4.876	4.702	1.377	61	5.6	0.00515	1.378
<input type="checkbox"/>	10	J HYPERTENS	0263-6352	15386	4.720	4.110	1.269	260	7.6	0.02817	1.276
<input type="checkbox"/>	11	ATHEROSCLEROSIS	0021-9150	20913	3.994	4.013	0.869	489	5.9	0.04696	1.166
<input type="checkbox"/>	12	SEMIN THROMB HEMOST	0094-6176	3607	3.876	3.573	2.320	97	5.7	0.00716	0.965
<input type="checkbox"/>	13	CURR OPIN NEPHROL HY	1062-4821	2971	3.862	3.682	0.489	90	5.7	0.00784	1.196
<input type="checkbox"/>	14	AM J PHYSIOL-HEART C	0363-6135	31933	3.838	3.881	0.765	357	9.1	0.04205	1.190
<input type="checkbox"/>	15	INT J STROKE	1747-4930	1875	3.833	3.526	0.601	193	3.0	0.00901	1.347
<input type="checkbox"/>	16	CEREBROVASC DIS	1015-9770	5770	3.754	3.451	0.371	105	6.3	0.01489	1.201
<input type="checkbox"/>	17	CURR HYPERTENS REP	1522-6417	1759	3.435	3.140	0.516	93	4.4	0.00510	0.954
<input type="checkbox"/>	18	CURR ATHEROSCLER REP	1523-3804	1642	3.417	2.911	0.607	84	4.4	0.00497	0.929
<input type="checkbox"/>	19	J ENDOVASC THER	1526-6028	2772	3.353	2.949	0.966	87	5.9	0.00709	0.983
<input type="checkbox"/>	20	SHOCK	1073-2322	6536	3.045	2.813	2.024	165	7.0	0.01036	0.752

Journals 1 - 20 (of 60) Page 1 of 3

Druckexemplar der Publikation

Aus Urheberrechtsgründen entnommen.

J Hypertens. 2014 Dec;32:2411-21.

<http://dx.doi.org/10.1097/HJH.0000000000000346>.

PMID: 25255395.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Originalpublikationen (Peer Review)	Impact Faktor Stand 18.9.2015
Persson PB, Stauss H, <u>Chung O</u> , Wittmann U, Unger Th. Spectrum analysis of sympathetic nerve activity and blood pressure in conscious rats. Am J Physiol 1992; 263: 1348-1355	3,838
Sandmann S, Spitznagel H, <u>Chung O</u> , Xia Q-G, Illner S, Jänichen G, Rossius B, Daemen MJAP, Unger Th. Effects of the calcium channel antagonist mibefradil on hemodynamic and morphological parameters in myocardial infarction-induced cardiac failure in rats. Cardiovasc Res 1998; 39: 339-350	5,940
Nurminen M-L, Culman J, Haass M, <u>Chung O</u> , Unger Th. Effect of moxonidine on blood pressure and sympathetic tone on conscious spontaneously hypertensive rats. Eur J Pharmacol 1998; 362: 61-67	2,532
Xia Q-G, <u>Chung O</u> , Spitznagel H, Sandmann S, Illner S, Rossius B, Jänichen G, Reinecke A, Gohlke P, Unger Th. Effects of a novel angiotensin AT1 receptor antagonist, HR720, on rats with myocardial infarction. Eur J Pharmacol 1999; 385: 171-179	2,538
<u>Chung O</u> , Hinder M, Sharma AM, Bönner G, Middeke M, Platon J, Unger Th. Comparison of the efficacy and safety of losartan (50-100 mg) with the T-type calcium channel blocker mibefradil (50-100 mg) in mild to moderate hypertension. Fundam Clin Pharmacol 2000; 14: 31-41	2,121
Spitznagel H, <u>Chung O</u> , Xia Q-G, Rossius B, Illner S, Jänichen G, Sandmann S, Reinecke A, Daemen MJAP, Unger Th. Cardioprotective effects of the Na ⁺ /H ⁺ -exchange inhibitor cariporide in infarct-induced heart failure. Cardiovasc Res 2000; 46: 102-110	5,940
Xia Q-G, <u>Chung O</u> , Spitznagel H, Illner S, Jänichen G, Rossius B, Gohlke P, Unger Th. Significance of timing of angiotensin AT1 receptor blockade in rats with myocardial infarction-induced heart failure. Cardiovasc Res 2001; 49: 110-117	5,940

Xia G-Q, <u>Chung O</u> , Spitznagel H, Unger Th. Long-Term inhibition of Na ⁺ /H ⁺ exchange attenuates cardiac remodeling after myocardial infarction in rats. J Zhejiang Univ – Science B 2001; 2: 439-444	1,278
<u>Chung O</u> , Vongpatanasin W, Bonaventura K, Lotan Y, Sohns C, Haverkamp W, Dorenkamp M. Potential cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring in patients with resistant hypertension. J Hypertens 2014; 32: 2411-2421	4,720
Velasco A, <u>Chung O</u> , Raza F, Pandey A, Brinker S, Arbique D, Price A, Lotan Y, Das SR, Vongpatanasin W. Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring in diagnosing primary aldosteronism in patients with resistant hypertension. J Clin Hypertens 2015; 17: 713-719	2,851

Übersichtsarbeiten

<u>Chung O</u> , Schips T, Rohmeiss P, Gretz N, Strauch M, Unger Th. Protein excretion and renal adaptation of transgenic mRen2 rats to changing oral sodium loads. J Hypertens Suppl 1993 ;11: 188-189
<u>Chung O</u> , Unger Th. Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten. Internist 1996; 37: 534-538
<u>Chung O</u> , Stoll M, Unger Th. Physiological and pharmacological implications of AT1 vs.AT2 receptors. Blood Pressure 1996; 5: 42-47
Unger Th, <u>Chung O</u> , Csikos T, Culman J, Gallinat S, Gohlke P, Höhle S, Meffert S, Stoll M, Stroth U, Zhu Y. Angiotensin receptors. J Hypertens 1996; 14: 95-103
<u>Chung O</u> , Unger Th. Unopposed stimulation of the AT2 receptor in the kidney. Nephrol Dial Transplant 1998; 13: 537-540
<u>Chung O</u> , Kühn H, Stoll M, Unger Th. Physiological and pharmacological implications of AT1 versus AT2 receptors. Kidney Int 1998; 54: 95-99
Csikós T, <u>Chung O</u> , Unger Th. Receptors and their classification: focus on angiotensin II and the AT2 receptor. J Hum Hypertens 1998; 12: 311-318
<u>Chung O</u> , Unger Th. Pharmacology of angiotensin receptors and AT1 receptor blockers. Basic Res Cardiol Suppl 1998; 93: 15-23
<u>Chung O</u> , Unger Th. Angiotensin II receptors in the kidney. Kidney Blood Press Res 1998; 21: 245-248

Csikós T, Chung O, Unger Th. Role of angiotensin II in hypertension-induced cardiac hypertrophy and failure. Heart Failure Reviews 1998; 3: 159-168

Chung O, Unger Th. Angiotensin II receptor blockade and end-organ protection. Am J Hypertens 1999; 12: 150-156

Chung O, Csikós T, Unger Th. Angiotensin II receptor pharmacology and AT1-receptor blockers. J Hum Hypertens Suppl 1999; 13: 11-20

Chung O, Unger Th. Angiotensin-II-AT1-Rezeptorantagonisten. Klinikarzt 1999; 8: 248-252

Buchbeiträge

Chung O, Rohmeiss P, Gretz N, Unger Th. The transgenic mRen2 rat. In: Gretz N, Strauch M, eds. Experimental and genetic rat models of chronic renal failure. Basel, Switzerland: Karger, 1993: 124-128

Chung O, Rohmeiss P, Sponer G, Strauch M, Gretz N. Renal involvement in spontaneous hypertensive rats. In: Gretz N, Strauch M, eds. Experimental and genetic rat models of chronic renal failure. Basel, Switzerland: Karger, 1993: 129-140

Chung O, Unger Th. Role of muscarinic receptor in cardiovascular regulation in SHR. In: Saito H, Yamori Y, Minami M, Parvez SH, eds. Progress in hypertension. Vol. 3. Utrecht, The Netherlands: VSP, 1995: 127-137

Chung O, Unger Th. Pharmakologische Aspekte von Angiotensin-II-Rezeptoren und AT1-Rezeptorantagonisten. In: Dominiak P, Heusch G, eds. AT1-Rezeptorblockade. eds.: Darmstadt, Germany: Steinkopff Verlag, 1999: 25-37

Chung O, Unger Th. Mechanisms of action of angiotensin II receptor antagonists and differences from other drugs acting on the renin-angiotensin system. In: Mancina G, ed. Angiotensin II Receptor Antagonists in Perspective. London, England: Martin Dunitz, 2000: 1-20

Präsentationen im Rahmen der Dissertation

Posterpräsentation:

Cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring in patients with resistant hypertension. High Blood Pressure Research 9.-12. September 2014, San Francisco, CA, United States of America

Posterpräsentation:

Potential cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring in patients with resistant hypertension. ISPOR 17th Annual European Congress, 8.-12. November 2014, Amsterdam, The Netherlands

Vortragspräsentation:

Potential cost-effectiveness of therapeutic drug monitoring in patients with resistant hypertension. 38. Wissenschaftlicher Kongress der Deutschen Hochdruckliga DHL - Deutschen Gesellschaft für Hypertonie und Prävention, 11.- 13. Dezember 2014, Berlin, Deutschland

Danksagung

Ich bedanke mich bei Herrn Prof. Dr. med. Thomas Unger für die Betreuung und Unterstützung meines pharmakologischen Werdegangs.

Ich bedanke mich bei Herrn Priv. Doz. Dr. Marc Dorenkamp für die Unterstützung und Betreuung bei dieser Arbeit.

Ich bedanke mich bei „Nudelchen“, meiner Tochter.