

Aus dem Institut für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Modellprojekt zur Vermeidung
von Koronar-Restenosen
in der medizinischen Routineversorgung**

zur Erlangung des akademischen Grades

Doctor rerum medicarum (Dr. rer. medic.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät

Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Doreen Watson McBride

aus New Westminster, Kanada

Dekan: Prof. Dr. med. Martin Paul

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. S. N. Willich
 2. Prof. Dr. med. H.-R. Arntz
 3. Prof. Dr. med. K.-H. Kuck

Datum der Promotion: 10. März 2008

Zusammenfassung

Die langzeit klinischen und gesundheitsökonomischen Implikationen bei der Implantation von Sirolimus-freisetzenden Stents in der allgemeinen medizinischen Versorgung sind bisher unklar. Ziel eines Modellprojekts zur Vermeidung von Koronar-Restenosen war es den Behandlungserfolg und die gesundheitsökonomische Implikationen in der deutschen Routineversorgung zu evaluieren.

Patienten in 35 Kliniken in Deutschland mit Koronarstenosen und elektiver PCI Indikation mit antiproliferativ beschichteten, Sirolimus-freisetzenden Stents (SES) oder konventionelle Bare-Metal Stents (BMS) wurden behandelt (sequentielles Kontrolldesign). Das Follow-Up umfasst standardisierte Erhebungen beim Patienten und dem weiterbehandelnden Arzt zu Studienbeginn, nach 6, 12 und 18 Monaten einschließlich Dokumentation von kardial und ökonomisch relevanten Ereignissen (MACE: Tod, Myokardinfarkt, Bypassoperation und Re-PCI im behandelten Gefäß), krankheitsbezogenen Kosten und Patientenlebensqualität.

Insgesamt wurden 658 Patienten mit SES (87% männlich, 63 ± 9 Jahre) und 294 Patienten mit BMS (79% männlich, 64 ± 10 Jahre) behandelt. In den ersten 18 Monaten traten bei SES 12% und bei BMS 21% MACE auf (p adjustiert für Alter, Geschlecht, Alleinlebenden, 3-Gefäßerkrankung, Anzahl der Stents= $0,003$). Die SES-Patienten verursachten im Vergleich zu BMS über 18 Monate im Mittel höhere Gesamtkosten (SES EUR 13.950 ± 468 versus BMS EUR 12.273 ± 525 , p adjustiert= $0,003$), vor allem wegen der inkrementellen Mehrkosten der SES. Die Ergebnisse der allgemeinen gesundheitsbezogenen (SF-36) und MacNew Lebensqualität zeigten nach Implantation eines SES verglichen mit BMS eine höhere Lebensqualität.

Patienten mit SES haben im Vergleich zu BMS nach 18 Monaten deutlich weniger klinisch relevante Ereignisse. Die sektorübergreifende Kostenbetrachtung von SES versus BMS ergab insgesamt eine Überlegenheit zum Vorteil der BMS.

Eigene Schlagworte: Koronare Herzkrankheit, Koronarstenose, Sirolimus-eluting Stent, Bare-Metal Stent, Kostenevaluation

Abstract

The study "Reduction of Coronary Restenosis" evaluated the clinical outcomes and economic implications of drug-eluting sirolimus stents (SES) vs. bare-metal stents (BMS) in the treatment of coronary artery disease (CAD) in routine medical care in Germany.

In this prospective controlled interventional study in 35 hospitals, CAD patients undergoing elective percutaneous coronary intervention (PCI) were treated with BMS or SES (sequential control design with a case:control ratio of 2:1). Standardized questionnaires were completed by patients and their physicians at 3, 6, 12 and 18 months following PCI to document major adverse cardiac events (MACE) including death, myocardial infarction, coronary bypass surgery and intervention for restenosis, disease-related direct and indirect costs, as well as health-related and disease-specific quality of life.

From April 2003 until June 2005, 658 patients were treated with SES (mean age 63 ± 9 , 87% male) and 294 patients with BMS (mean age 64 ± 10 , 79% male). Baseline differences included age, gender, household status, 3-vessel disease and number of implanted stents. After 18 months, 12% of the SES vs. 21% of the BMS group had suffered MACE (p adjusted=0.003). Overall, disease-related costs over 18 months were higher in the SES compared to BMS group: $13,950\pm 468$ vs. $12,273\pm 562$, p adjusted=0.003, primarily due to the higher cost of the SES. The increase in health-related (SF-36) and disease-specific (MacNew) quality of life was higher in SES compared to BMS patients.

In comparison to patients with BMS, patients with implantation of SES experienced significantly fewer MACE during the 18-month follow-up. The evaluation of total associated costs demonstrated a cost advantage of BMS.

Keywords: coronary heart disease, coronary stenosis, sirolimus-eluting stent, bare-metal stent, cost evaluation

Inhaltsverzeichnis

ZUSAMMENFASSUNG	2
ABSTRACT	3
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	10
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	10
1 EINLEITUNG	13
1.1 Hintergrund	13
1.1.1 Koronare Herzkrankheit	13
1.1.2 Ökonomische Implikationen	15
1.1.3 Aktuelle Studienlage	16
1.2 Zielstellung	16
2 METHODE	18
2.1 Studiengrundlagen	18
2.2 Studiendesign	18
2.2.1 Zeitplan	19
2.2.2 Ethik	19
2.3 Patientenpopulation	20
2.3.1 Auswahl der Zentren	20
2.3.2 Ein- und Ausschlusskriterien der Patienten	20
2.4 Datenerhebung	21
2.4.1 Datenerfassung	21
2.4.2 Erhebungsinstrumente	21
2.4.2.1 Stent-Register	21
2.4.2.2 Patientenfragebögen	22
2.4.2.3 Arztbefragung	22
2.4.3 Datenerfassung zu primärerem Zielparameter	23
2.4.3.1 Kostenbestimmung der kardiovaskulären Versorgung	23

2.4.4	Datenerfassung zu sekundären Zielparametern	28
2.4.4.1	Bestimmung der Restenoserate	28
2.4.4.2	Kosteneffektivitätsanalyse	28
2.4.4.3	Zeitraum bis zur Beeinträchtigung der normalen Alltagsaktivitäten	29
2.4.4.4	Gesundheitsbezogene Lebensqualität der Patienten	29
2.5	Datenmanagement und Statistik	30
2.5.1	Datenmanagement	30
2.5.2	Fallzahlberechnung	30
2.5.3	Statistik	30
2.5.3.1	Deskription	30
2.5.3.2	Primärer Endpunkt	31
2.5.3.3	Sekundäre Endpunkte	31
2.5.3.4	Sensitivitätsanalyse	32
2.5.4	Diskontierung	32
3	ERGEBNISSE	33
3.1	Patientenpopulation	33
3.1.1	Soziodemographie	33
3.1.2	Risikofaktoren und Komorbiditäten	34
3.1.3	Stenose	35
3.1.4	Stentimplantation	36
3.2	Primärer Zielparameter	37
3.2.1	Kosten der kardiovaskulären Versorgung	37
3.2.1.1	Gesamtkosten aller Ereignisse	37
3.2.1.2	Direkte Kosten	39
3.2.1.3	Indirekte Kosten	41
3.3	Sekundäre Zielparameter	41
3.3.1	Patientennutzen	42
3.3.1.1	Klinische Ereignisse	42

3.3.1.2	Prediktoren des Risikos einer Re-PCI im behandelten Gefäß	49
3.3.1.3	Kosteneffektivitäts-Analyse	50
3.3.2	Gesundheitsbezogene Patientenlebensqualität	51
3.3.2.1	Allgemeine gesundheitsbezogene Lebensqualität	51
3.3.2.2	MacNew Lebensqualitätsfragebogen für Herzerkrankungen	52
3.3.3	Untergruppenanalyse	53
3.3.3.1	Per-Protokoll behandelte Patienten	53
3.3.3.2	Outliers mit höheren Kosten	55
3.3.3.3	Einfluss von Patientencharakteristiken	56
3.3.3.4	Abbrecher	57
3.3.3.5	Sensitivitätsanalysen	59
4	DISKUSSION	60
4.1	Klinische Ergebnisse und deren Kostenimplikationen	60
4.2	Limitationen	63
4.3	Anwendung im deutschen Gesundheitssystem	64
4.4	Schlussfolgerung	66
5	ZUSAMMENFASSUNG	67
	LITERATURVERZEICHNIS	70
	DANKSAGUNG	82
	LEBENS LAUF	83
	EIDESSTÄTTLICHE ERKLÄRUNG	85

Tabelleverzeichnis

Tabelle 1: Kostenkomponenten	25
Tabelle 2: Demographische Eigenschaften der Studienteilnehmer bei Baseline	34
Tabelle 3: Koronar-Risikofaktoren und Komorbiditäten bei Stentimplantation.....	34
Tabelle 4: Beschreibung des Gefäßes und der Stenose	35
Tabelle 5: Stent- und Ballongröße	36
Tabelle 6: Gesamtkosten bis 18 Monate nach Stentimplantation.....	38
Tabelle 7: Gesamte Inanspruchnahme von Leistungen und deren Kosten.....	40
Tabelle 8: Anzahl der Frührente bzw. arbeitsunfähige Tage und die zugehörigen Kosten.....	41
Tabelle 9: Gesamt Anzahl der Patienten mit MACE (Major Adverse Coronary Events).....	42
Tabelle 10: Gesamtanzahl der Patienten mit MACE nach Erhebungszeitraum	43
Tabelle 11: MACE: Anzahl der Patienten mit Re-PCI im behandelten Gefäß nach Erhebungszeitraum.....	43
Tabelle 12: MACE: Anzahl der Patienten mit Myokardinfarkt und Bypass nach Erhebungszeitraum.....	44
Tabelle 13: MACE: Anzahl der Todesfälle nach Erhebungszeitraum	45
Tabelle 14: Todesursachen	45
Tabelle 15: Anzahl der Patienten mit MACEE (Major Adverse Coronary Events mit weiteren Re-Interventionen ökonomischer Auswirkungen)	46
Tabelle 16: Auftreten einer Stentthrombose nach ARC Kriterien	49
Tabelle 17: Gesamtanzahl des Auftretens einer Stentthrombose.....	49
Tabelle 18: Prediktoren des Risikos einer Re-PCI im behandelten Gefäß durch univariate logistische Regression.....	49
Tabelle 19: Prediktoren des Risikos einer Re-PCI im behandelten Gefäß durch multivariate logistische Regression.....	50
Tabelle 20: Mittelwerte der zielgefäßbezogenen Kosten und % MACE	50
Tabelle 21: Inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis	51
Tabelle 22: Protokollverletzer	54

Tabelle 23: Per-Protokoll Analyse der Gesamtkosten	54
Tabelle 24: Per-Protokoll-Analyse der MACE-Ereignisse	55
Tabelle 25: Inkrementelle Kosteneffektivitätsverhältnisse bei Per-Protokoll behandelten Patienten.....	55
Tabelle 26: Analyse der Gesamtkosten ohne Outliers	56
Tabelle 27: Interaktion Gefäßerkrankung auf Gesamtkosten, Risiko eines MACE bzw. Re-PCI	56
Tabelle 28: Vergleich der Charakteristika der Abbrecher und Nicht-Abbrecher Patienten	57
Tabelle 29: Sensitivitätsanalyse der Adjustierung der Gesamtkosten	59

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Vergleichsstrategie.....	19
Abbildung 2: Studiendesign.....	19
Abbildung 3: Überblick der Gesamtkostenberechnung.....	23
Abbildung 4: Patienteneinschluss und Verlauf der Patientenpopulation.....	33
Abbildung 5: Anteile der Einzelkostenarten an den Gesamtkosten.....	38
Abbildung 6: Differenz der Gesamtkosten.....	39
Abbildung 7: MACE (Major Adverse Coronary Events) 0 – 18 Monate.....	42
Abbildung 8: Stenosegrad vor und nach Behandlung bei Re-PCI im behandelten Gefäß.....	44
Abbildung 9: MACEE: MACE mit weiteren Re-Interventionen ökonomischer Auswirkungen ..	46
Abbildung 10: Stenosegrad vor und nach Behandlung bei PCI in (a.) neuen und (b.) bekannten Läsionen außerhalb des behandelten Gefäßes.....	47
Abbildung 11: Tage ohne MACE.....	48
Abbildung 12: SF-36 Körperliche Summenskala.....	52
Abbildung 13: SF-36 Psychische Summenskala.....	52
Abbildung 14: MacNew Lebensqualitätsfragebogen für Herzerkrankungen Global Skala.....	53

Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
AHA	American Heart Association
AHB	Anschlussheilbehandlung
ANCOVA	Analysis of covariance (Kovarianzanalyse)
ANOVA	Analysis of variance (Varianzanalyse)
ARC	Academic Research Consortium
ASS	Acetylsalicylsäure
BFW	Basisfallwert
BMI	Body Mass Index
BMS	Bare-Metal Stent
CAD	Kanadischer Dollar
CCS	Canadian Cardiovascular Society
DES	Drug-Eluting Stent
DRG	Diagnosis-Related-Group
EBM	Einheitlicher Bewertungsmaßstab
EKG	Elektrokardiogramm
EUR	Euro (€)
GCP	Good Clinical Practice
GEP	Good Epidemiological Practice
GERSHWIN	German Stent Health Outcome and Economics Within Normal Practice
G-DRG	German Diagnosis-Related Group
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
ICER	Incremental cost effectiveness ratio (inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis)
ICH	International Conference on Harmonisation

IHF	Institut für Herzinfarktforschung
IKKF	Institut für klinisch-kardiovaskuläre Forschung
ISR	In-Stent Restenose
KHK	Koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
MACE	Major Adverse Coronary Events (schwerwiegende unerwünschte Koronar-Ereignisse)
MACEE	Unerwünschte Koronar-Ereignisse mit ökonomischen Auswirkungen
MW	Mittelwert
NSTEMI	Non-ST-elevation myocardial infarction (Myokardinfarkt ohne Hebung der ST-Strecke)
NYHA	New York Heart Association
OR	Odds Ratio
PCI	Percutaneous Coronary Intervention (perkutane koronare Intervention)
RCT	Randomised Controlled Trial
SD	Standard Deviation (Standardabweichung)
SE	Standard Error (Standardfehler)
SES	Sirolimus-Eluting Stent
SF-36	Short Form 36 (Fragebogen zur gesundheitsbezogenen Lebensqualität)
SGB	Sozialgesetzbuch
SOP	Standard Operating Procedures
STEMI	ST-elevation myocardial infarction (ST-Hebungsinfarkt)
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TIMI	Thrombolysis in myocardial infarction
TK	Techniker Krankenkasse
TVR	Target Vessel Restenosis (Restenose im behandelten Gefäß)
USD	United States Dollar

VdAK

Verband der Angestellten-Krankenkassen e. V.

Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Stefan N. Willich danke ich ganz herzlich für die Betreuung der Arbeit, für die wertvollen Anregungen und seine mir jederzeit gewährte Unterstützung.

Den Mitgliedern des gesamten Stent-Teams des Instituts für Sozialmedizin, Epidemiologie und Gesundheitsökonomie, Charité – Universitätsmedizin Berlin sowie den teilnehmenden Patienten und Ärzten danke ich ganz herzlich für die Hilfe bei der Gewinnung der Versorgungsforschungsdaten.

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus Datenschutzgründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht mit veröffentlicht.

Eidesstattliche Erklärung

Ich, Doreen Watson McBride, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema „*Modellprojekt zur Vermeidung von Koronar-Restenosen in der medizinischen Routineversorgung*“ selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.

Berlin, den 10. März 2008

Doreen Watson McBride