

Aus dem  
CharitéCentrum für Herz-, Kreislauf- und Gefäßmedizin  
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie  
Komm. Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm Haverkamp

## **Habilitationsschrift**

# **Klinischer Nutzen und Kosteneffektivität innovativer Verfahren in der kardiovaskulären Medizin**

zur Erlangung der Lehrbefähigung  
für das Fach Experimentelle Kardiologie

vorgelegt dem Fakultätsrat der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

**Dr. med. Marc Dorenkamp**  
geboren am 21.07.1974 in Damme

**Eingereicht: März 2013**

**Dekanin: Prof. Dr. med. Annette Grüters-Kieslich**

**1. Gutachter: Prof. Dr. med. Lars Eckardt**

**2. Gutachter: Prof. Dr. med. Michael Böhm**

# Inhaltsverzeichnis

<b>Inhaltsverzeichnis .....</b>	<b>II</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>	<b>III</b>
<b>1 Einleitung .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Methodische Grundlagen.....</b>	<b>2</b>
2.1 Klinischer Nutzen.....	2
2.2 Kosten und Kostenermittlung .....	4
2.3 Formen der gesundheitsökonomischen Analyse.....	6
2.4 Modellentwicklung und Modellierungstechniken.....	9
2.5 Methodik der Ergebnisdarstellung.....	12
<b>3 Eigene Arbeiten .....</b>	<b>15</b>
3.1 Klinischer Nutzen.....	15
3.1.1 Detektion linksatrialer Thromben vor Ablation von Vorhofflimmern: Transösophageale Echokardiographie versus 64-Zeilen-CT .....	15
3.1.2 T-Wellen-Alternans-Ergebnisse im langfristigen Verlauf bei Patienten mit Herzschrittmachern .....	24
3.1.3 Prognostischer Wert der elektrischen Restitutionskinetik bei Patienten mit ischämischer oder dilatativer Kardiomyopathie.....	34
3.2 Kosteneffektivität .....	43
3.2.1 Direkte Kosten und Kosteneffektivität der Dual-Source CT- Koronarangiographie bei mittlerer Wahrscheinlichkeit einer KHK .....	43
3.2.2 Kosteneffektivität der Koronarangioplastie mit einem Paclitaxel- beschichteten Ballon bei koronaren In-Stent-Stenosen .....	52
3.2.3 Potenzielle Kosteneffektivität der kathetergestützten renalen Sympathikusdenervation zur Therapie der resistenten Hypertonie .....	65
<b>4 Diskussion .....</b>	<b>79</b>
<b>5 Zusammenfassung.....</b>	<b>87</b>
<b>6 Liste der einbezogenen Originalarbeiten .....</b>	<b>89</b>
<b>7 Literaturangaben .....</b>	<b>90</b>
<b>Danksagung .....</b>	<b>IV</b>
<b>Eidesstattliche Erklärung.....</b>	<b>V</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AAI	inhibierte Vorhofstimulation
APD	Aktionspotentialdauer
ASS	Acetylsalicylsäure
BMS	unbeschichteter Stent ( <i>bare metal stent</i> )
BMT	bestmögliche medikamentöse Therapie
CT	Computertomographie
DCB	medikamentenbeschichteter Ballon ( <i>drug-coated balloon</i> )
DCM	dilatative Kardiomyopathie
DES	medikamentenbeschichteter Stent ( <i>drug-eluting stent</i> )
DSCT	Dual-Source Computertomographie
EKG	Elektrokardiogramm
ERP	effektive Refraktärperiode
Euro-QoL	<i>European Quality of Life</i> Fragebogen
GKV	gesetzliche Krankenversicherung
HF	Herzfrequenz
ICD	implantierbarer Cardioverter-Defibrillator
ICER	inkrementelle Kosteneffektivität ( <i>incremental cost-effectiveness ratio</i> )
ICM	ischämische Kardiomyopathie
ISR	In-Stent-Stenose
KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	linker Vorhof ( <i>left atrium</i> )
LAA	linkes Vorhofohr ( <i>left atrial appendage</i> )
LV	linker Ventrikel oder linksventrikulär
MAP	monophasisches Aktionspotential
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
OECD	Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung ( <i>Organisation for Economic Co-Operation and Development</i> )
PVI	Pulmonalvenenisolation
QALY	qualitätsadjustiertes Lebensjahr ( <i>quality-adjusted life-year</i> )
RDN	renale Denervation
SF-36	<i>Short Form 36</i> Fragebogen zum Gesundheitszustand
TEE	Transösophageale Echokardiographie
TWA	T-Wellen-Alternans
VVI	inhibierte Ventrikelstimulation

# 1 Einleitung

In vielen entwickelten Industriegesellschaften stoßen die Gesundheitssysteme zunehmend an die Grenzen ihrer ökonomischen Leistungsfähigkeit.<sup>1</sup> Neben der Zuweisung von Ressourcen in Gesundheitssysteme stellt in einem wachsenden Maße auch das Treffen von angemessenen Priorisierungsentscheidungen innerhalb der Systeme eine besondere Herausforderung dar. In fast allen OECD-Staaten (Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung) sind seit dem Jahr 2000 die Gesundheitsausgaben stärker gestiegen als das Bruttoinlandsprodukt, d.h. ein immer größerer Teil der Wirtschaftsleistung entfällt in diesen Ländern auf den Gesundheitssektor.<sup>2</sup> Ein Hauptgrund für den beobachteten Anstieg ist der demographische Wandel und die damit einhergehende Zunahme von chronischen oder chronisch-degenerativen Erkrankungen, welche für höhere Altersgruppen spezifisch sind.<sup>3</sup> Ein weiterer bedeutsamer Faktor für die Steigerung der Gesundheitsausgaben liegt im medizinisch-technischen Fortschritt begründet.<sup>4-6</sup>

Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems stellen in Europa und Nordamerika unverändert die häufigste Todesursache dar.<sup>7,8</sup> Im Vergleich zu allen anderen Krankheitsgruppen verursachen die Prävention, Behandlung und Rehabilitation kardiovaskulärer Erkrankungen die höchsten Krankheitskosten.<sup>9,10</sup> In Deutschland sind derzeit 14,5% (36,9 Milliarden Euro) der gesamten Krankheitskosten auf Herz-Kreislaufkrankungen zurückzuführen.<sup>11</sup> Die überragende gesundheitsökonomische Bedeutung von Herz-Kreislaufkrankungen liegt einerseits in der Erkrankungshäufigkeit und andererseits in z.T. sehr kostenintensiven Verfahren begründet, welche in der Diagnostik und Therapie von kardiovaskulären Erkrankungen zur Anwendung kommen. Die kardiovaskuläre Medizin ist durch ein zunehmendes Maß an Spezialisierung und ein kontinuierliches hohes Tempo der medizinischen Innovation geprägt.<sup>12</sup> Insbesondere die nicht-invasive kardiovaskuläre Bildgebung und die therapeutischen Möglichkeiten der interventionellen Kardiologie haben sich in den letzten zwei Jahrzehnten in nahezu rasanter Art und Weise weiterentwickelt.<sup>13-16</sup>

Der medizinische Nutzen eines neuen diagnostischen oder therapeutischen Verfahrens wird durch klinische Studien bewertet, welche idealerweise methodisch hochwertig sind, angemessen viele Patienten einschließen, einen ausreichend langen Beobachtungszeitraum besitzen und patientenrelevante Endpunkte verwenden.<sup>17,18</sup> Wird der ermittelte Nutzen in Relation zu den hierfür eingesetzten Mitteln gesetzt, so lässt sich die Kosteneffektivität berechnen.<sup>1,19</sup> Die vorliegende Arbeit möchte die Kernprinzipien zur Beurteilung des klinischen Nutzens und der Kosteneffektivität darstellen und diese mit Hilfe von ausgewählten innovativen Verfahren aus der kardiovaskulären Medizin illustrieren.

## 2 Methodische Grundlagen

### 2.1 Klinischer Nutzen

Das Ergebnis einer gesundheitsökonomischen Analyse hängt maßgeblich von der Qualität der verwendeten Daten ab. In diesem Zusammenhang ist es von zentraler Bedeutung, nach welchen Kriterien die zur Berechnung herangezogenen Kosten und Nutzen erfasst wurden.<sup>20</sup> Theoretisch gesehen gibt es zur Bestimmung des klinischen Nutzens eine Vielzahl von möglichen Zielgrößen, wie z.B. das Ausmaß der Symptomreduktion, die Senkung des Cholesterinspiegels oder Änderungen des Blutdrucks.<sup>1,21,22</sup> Im Allgemeinen hat sich der Nutzen eines Verfahrens auf den Patienten zu beziehen und muss eine kausal begründbare positive Auswirkung auf den jeweils betrachteten Parameter haben.<sup>21</sup> Patientenrelevante Endpunkte, insbesondere im Bereich der kardiovaskulären Medizin, sind gewonnene Lebenszeit und Unterschiede in der Lebensqualität.<sup>21</sup> Ein weiterer Endpunkt ist die Vermeidung unerwünschter Ereignisse wie akuter Myokardinfarkt, erneute Revaskularisation oder Krankenhausaufenthalte.<sup>23</sup> Dieser Ansatz erscheint vor allem dann sinnvoll, wenn die unerwünschten Ereignisse mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität einhergehen. Eine verbesserte Überlebenschance ist aber ohne Zweifel der Endpunkt, der den größten Nutzen für einen Patienten mit sich bringt.

Manche Verfahren führen nicht zu einer Lebenszeitverlängerung, können aber über Mechanismen wie Reduktion von Krankheitssymptomen und Verbesserung der Lebensqualität dennoch einen Nutzen für den Patienten entfalten.<sup>1</sup> Wiederum andere Verfahren beeinflussen sowohl die Lebenserwartung als auch die Lebensqualität. In beiden Fällen haben sich als Zielgröße qualitätsadjustierte oder qualitätskorrigierte Lebensjahre (QALYs; *quality-adjusted life-years*) bewährt.<sup>24,25</sup> Das Konzept der QALYs geht in vereinfachender Weise davon aus, dass sich Leben anhand einer quantitativen (Lebenserwartung) und qualitativen (Lebensqualität) Dimension bewerten lässt.<sup>25</sup> Die Lebenserwartung spiegelt dabei die verbleibende Lebenserwartung wider; die Lebensqualität bewegt sich zwischen einem Skalenwert von 1 (optimale Gesundheit) und 0 (Tod) und stellt subjektive Bewertungen von betroffenen Individuen dar.<sup>25,26</sup> Der wesentliche Vorteil der QALY-Methode ist, dass sie einen Vergleich alternativer Verfahren für die identische Indikation oder aber auch indikations- und krankheitsübergreifende Vergleiche erlaubt.<sup>25,27</sup> Die Berechnung von QALYs erfolgt, indem die Bewertung der Lebensqualität eines bestimmten Gesundheitszustands mit der Dauer, die in diesem Zustand verbracht wird, multipliziert wird. Mit Hilfe von QALYs können somit auch Verläufe von Krankheiten und Therapien mit jeweils wechselnden Gesundheitszuständen abgebildet werden.<sup>25,27</sup> Die

Lebensqualität lässt sich durch verschiedene Instrumente messen.<sup>28</sup> Eine große Rolle spielen standardisierte Fragebögen, die Patienten selbst ausfüllen. Der generische Fragebogen Euro-QoL (*European Quality of Life Questionnaire*) oder der SF (*Short Form*)-36 Fragebogen zum Gesundheitszustand sind bekannte Beispiele für Fragebögen, die bei verschiedensten Erkrankungen eingesetzt werden können.<sup>1,29-32</sup>

In klinischen Studien werden anstatt patientenrelevanter Endpunkte (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) häufig intermediäre oder sogenannte Surrogatendpunkte verwendet.<sup>21,33</sup> Typische Surrogatendpunkte in der kardiovaskulären Medizin stützen sich auf Laborparameter (z.B. Troponinwerte), Parameter der kardialen Funktion (z.B. linksventrikuläre Ejektionsfraktion) oder spezielle bildgebende Verfahren (z.B. Bildgebung von atherosklerotischen Plaques).<sup>35</sup> Surrogatendpunkte haben den Vorteil, dass sie meistens einfach zu erheben sind und sie schon nach vergleichsweise kurzer Beobachtungszeit Aussagen über den klinischen Nutzen eines zu testenden Verfahrens erlauben.<sup>21</sup> Da Surrogatendpunkte lediglich mögliche Vorstufen der klinischen und patientenrelevanten Endpunkte darstellen, sollte der Ersatz des relevanten Endpunktes durch ein Surrogat ausreichend validiert sein.<sup>17,21</sup> Für die Validierung eines Surrogatendpunktes sind in der Regel ausführliche Studien notwendig.<sup>17,21</sup>

Die getroffenen Aussagen lassen sich sowohl auf die Bewertung des Nutzens von therapeutischen als auch von diagnostischen Verfahren anwenden. Der Nutzen eines diagnostischen Verfahrens sollte im Idealfall ebenfalls anhand der Endpunkte Mortalität, Morbidität und Lebensqualität bewertet werden.<sup>21</sup> Diese Endpunkte sind insofern durch diagnostische Verfahren beeinflussbar, weil durch sie ein gezielter Einsatz von therapeutischen Maßnahmen ermöglicht wird oder aber auch risikoreiche oder komplikationsbehaftete Eingriffe vermieden werden können.<sup>21</sup> Im Vergleich zweier diagnostischer Testverfahren untereinander kann ein Verfahren einen höheren Nutzen aufweisen, wenn es dieselbe diagnostische Information liefert, dabei aber mit weniger unerwünschten Ereignissen einhergeht (z.B. weist ein nicht-invasiver Test im Vergleich zu einem invasiven Verfahren kein Risiko für Blutungskomplikationen auf).<sup>21</sup> Um den Nutznachweis eines neuen diagnostischen Verfahrens zu führen, kann es in bereits etablierte diagnostische Algorithmen integriert werden, indem es zusätzlich zu bewährten Verfahren durchgeführt wird.<sup>21,36,37</sup> Die Bewertung von prognostischen Faktoren ähnelt der Evaluation von diagnostischen Verfahren. Für Prognosestudien sollten insbesondere eine homogene Patientengruppe, eine klare Definition der Endpunkte, an denen sich die prognostische Wertigkeit orientiert und eine vollständige Verlaufsbeobachtung gewährleistet sein.<sup>21,38,39</sup>

## 2.2 Kosten und Kostenermittlung

Nachdem der Nutzen bestimmt wurde, hängt das Resultat einer gesundheitsökonomischen Analyse von der Berechnung der Kosten ab.<sup>20,40</sup> Die Zurechnung von Kosten auf die jeweiligen Bezugsobjekte hängt maßgeblich von der gewählten Perspektive der Analyse ab, da diese bestimmend ist für den gesamten Prozess der Identifizierung und kostenseitigen Bewertung der relevanten Faktoren.<sup>20</sup> Die meisten Gesundheitssysteme sind so strukturiert, dass in der Organisation, Verteilung und Bezahlung von medizinischen Leistungen verschiedene Parteien involviert sind, die unterschiedliche oder gar konkurrierende Interessen verfolgen können.<sup>1</sup> Aus diesem Grund können gesundheitsökonomische Studien je nach eingenommener Perspektive völlig unterschiedliche Resultate liefern.<sup>1,20,40</sup> Die Wahl der Betrachtungsperspektive wird durch die Fragestellung der jeweiligen Studie bestimmt. Unter den typischerweise gewählten Perspektiven bietet die gesellschaftliche Perspektive die umfassendste Sichtweise.<sup>1,40,41</sup> Sie berücksichtigt sämtliche Kosten, ohne dass eine Wertung erfolgt, wer diese Kosten trägt oder wem sie beispielsweise in Form einer Vergütung zustehen.<sup>40-42</sup> Aus volkswirtschaftlicher Sicht werden auf diese Weise alle eingesetzten Ressourcen erfasst.<sup>41</sup> Die zweite häufig gebrauchte Perspektive ist die Sichtweise der Kostenträger. Im deutschen Gesundheitssystem ist der wichtigste Kostenträger die gesetzliche Krankenversicherung (GKV). Für gesundheitsökonomische Analysen aus der GKV-Perspektive sind nicht mehr alle Kosten der gesellschaftlichen Perspektive relevant.<sup>40,41</sup> Es werden nur die Kosten in die Kalkulationen einbezogen, die durch die GKV abgedeckt und erstattungsfähig sind. Kosten anderer Sozialversicherungen (z.B. soziale Pflegeversicherung), Zuzahlungen von GKV-Versicherten oder Produktivitätsausfälle, die durch Fehlzeiten von erkrankten Arbeitnehmern entstehen, werden nicht berücksichtigt.<sup>40,41</sup> All die vorgenannten Kosten sind für die reine GKV-Sicht nicht entscheidungsrelevant, weil sie das Budget der GKV nicht belasten.<sup>41</sup> Eine weitere Perspektive, aus der gesundheitsökonomische Analysen durchgeführt werden können, ist die Sicht von Leistungserbringern (z.B. Krankenhäuser oder Arztpraxen). Leistungserbringer haben in der Regel ein stetes Interesse, die eigene Wirtschaftlichkeit zu optimieren. Diejenigen Kosten, die außerhalb von leistungserbringenden Einrichtungen entstehen, haben prinzipiell keine Relevanz für die Entscheidungsprozesse innerhalb der Einrichtungen.<sup>41</sup> Weitere Perspektiven gesundheitsökonomischer Studien können die Sichtweise von Patienten oder die von Angehörigen sein.<sup>1,41</sup>

In gesundheitsökonomischen Analysen können Kosten generell verschiedenen Kategorien zugeordnet werden. Eine verbreitete und wichtige Einteilung beruht auf der Unterscheidung zwischen direkten und indirekten Kosten.<sup>40,43</sup> Direkte Kosten stellen den monetär bewerteten Ressourcenverbrauch dar, der mit der Inanspruchnahme von Gesundheitsleistungen

verbunden ist.<sup>20,40</sup> Direkten Kosten können weiter untergliedert werden in direkte medizinische und direkte nicht-medizinische Kosten.<sup>40,45,46</sup> Die direkten medizinischen Kosten spiegeln die Ressourcen wider, welche im originären Gesundheitssektor aufgewendet werden (z. B. ärztliche Behandlungen, Medikamente, Klinikaufenthalte). Direkte nicht-medizinische Kosten entstehen bei der Verwendung von Ressourcen, die die medizinische Leistungserbringung ermöglichen oder unterstützen (z. B. Fahrtkosten oder Kosten für eine Haushaltshilfe im Krankheitsfall).<sup>20,40</sup> Unter indirekten Kosten versteht man vor allem den Produktivitätsverlust bei krankheitsbedingter Arbeitsunfähigkeit, Erwerbsunfähigkeit oder vorzeitigem Tod.<sup>20</sup> Neben direkten und indirekten Kosten lassen sich tangible und intangible Kosten unterscheiden. Während sich tangible Kosten auf Parameter beziehen, die sich in monetären Einheiten ausdrücken lassen, gelingt dies bei intangiblen Kosten nicht oder nur eingeschränkt.<sup>20,40,41</sup> Als typische intangible Effekte einer Erkrankung oder einer medizinischen Behandlung werden Emotionen, veränderte Sinneswahrnehmungen oder körperliche Behinderungen betrachtet.<sup>20</sup> Faktisch sind intangible Kosten jedoch häufig keine Kosten und vielfach sind sie auch nicht intangible, da beispielweise die vorgenannten Effekte einer Bewertung durchaus zugänglich sind (z. B. durch eine Bestimmung der Lebensqualität; s. oben). Sie sollten daher vorzugsweise auf der Nutzen- und nicht auf der Kostenseite aufgeführt werden.<sup>40,46</sup>

Wichtige Kostenarten bei ökonomischen Analysen sind Durchschnitts- und Grenzkosten.<sup>40,44,46,47</sup> Die Durchschnittskosten sind die Kosten für eine typische Einheit eines Guts oder einer Leistung. Als Grenzkosten werden die zusätzlichen Kosten bezeichnet, die anfallen wenn eine zusätzliche Einheit produziert wird.<sup>40</sup> Im Gegensatz zu den Durchschnittskosten gehen Fixkosten in die Grenzkosten nicht ein.<sup>40</sup> Durchschnittskosten lassen sich leichter als Grenzkosten bestimmen und werden daher aus praktikablen Gründen häufig bevorzugt.<sup>41</sup> Inkrementalkosten stellen eine weitere relevante Kostenart bei gesundheitsökonomischen Studien dar. Mit ihnen wird die Kostendifferenz zwischen zwei verschiedenen medizinischen Verfahren charakterisiert. Auf diese Weise können die Kostenunterschiede zwischen alternativen diagnostischen oder therapeutischen Strategien verglichen werden.<sup>40,41,43,46</sup> Die Bestimmung der inkrementellen Kosten und des inkrementellen Nutzens sind zentrale Bestandteile zur Berechnung der Kosteneffektivität.

Die Bestimmung der Kosten beinhaltet die Identifikation des Ressourcenverbrauchs, die mengenmäßige Erfassung der Ressourcen, eine Bewertung der Ressourceneinheiten und eine kostenmäßige Bewertung der betrachteten Alternativen.<sup>40</sup> Wie weiter oben ausgeführt, wird der gesamte Prozess der Kostenbestimmung von der eingenommenen Perspektive der Analyse bestimmt. Die vollständige und korrekte Erfassung des Ressourcenverbrauchs ist

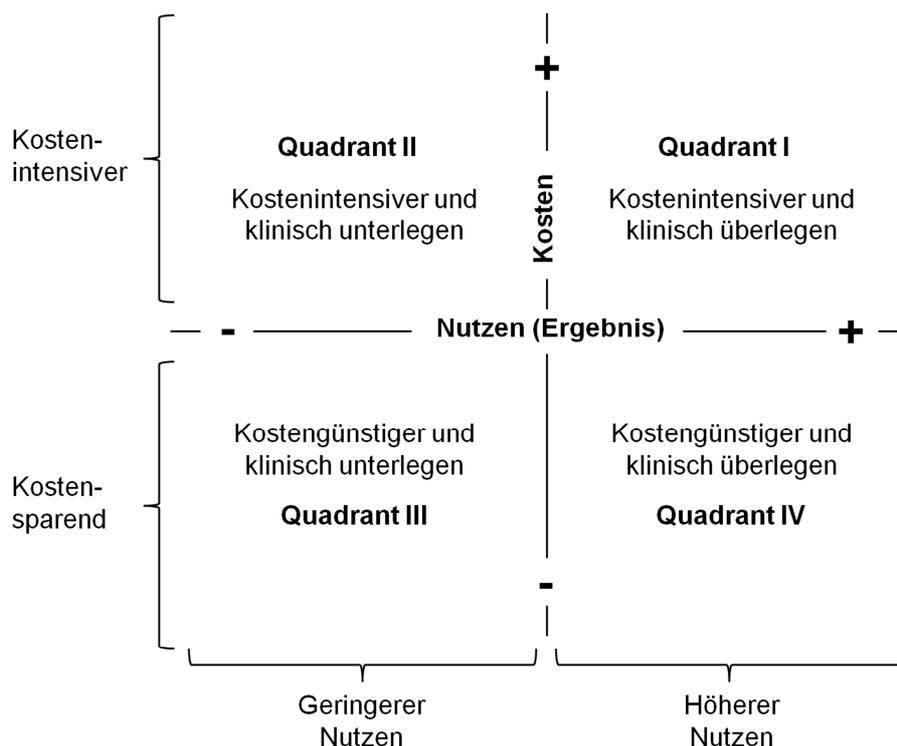
eine der zentralen Voraussetzungen, um im Rahmen einer gesundheitsökonomischen Betrachtung valide Ergebnisse zu erhalten.<sup>40,44,46</sup> Als Datenquellen können Studien, Metaanalysen, offizielle Statistiken oder administrative Daten (z. B. von Krankenversicherungen) dienen.<sup>47</sup> Ein einfacher Vergleich der Kosten zur Durchführung eines bewährten und eines innovativen Verfahrens ist häufig nicht zielführend, weil das innovative Verfahren meistens mit höheren Kosten belegt ist. Es muss daher zusätzlich analysiert werden, ob das innovative Verfahren möglicherweise in der Folge zu einer reduzierten Inanspruchnahme von medizinischen Leistungen und damit zu Einsparungen führt. Der Zeithorizont einer gesundheitsökonomischen Analyse sollte daher ausreichend lang bemessen sein, um diese Effekte erfassen zu können. Dies gilt speziell für chronische Erkrankungen.<sup>40</sup> Zur Mengenerfassung der verwendeten Ressourcen existiert ein ganzes Spektrum von Methoden. An den beiden Enden dieses Spektrums liegen Macro-Costing und Micro-Costing.<sup>40,44-46</sup> Beim Macro-Costing kommen aggregierte Kostendaten zur Anwendung (z. B. durchschnittliche Kosten für eine computertomographische Untersuchung). Das Micro-Costing hingegen ist gekennzeichnet durch eine detaillierte Aufschlüsselung aller Kosten. Beispielsweise werden die Kosten für eine Computertomographie aufgespalten in Gerätespezifische Kosten (Investitions- und Servicekosten), Kosten für Verbrauchsmaterial (z. B. Kontrastmittel, venöser Zugang, Wundverband) und Personalkosten (ärztlicher Dienst, Pflegepersonal und technisches Assistenz-Personal).<sup>40,46</sup>

Stammen die Kosten, die für eine gesundheitsökonomische Analyse herangezogen werden, aus unterschiedlichen Jahren, so sollte zur Schaffung eines einheitlichen Preisniveaus eine Inflationsbereinigung erfolgen. In Deutschland bietet sich zur Durchführung der Preisanpassungen die Nutzung der vom Statistischen Bundesamt bereitgestellten Inflationsrate an.<sup>40</sup> Bei Analysen mit längerer Laufzeit fallen Kosten (und Nutzen) zu verschiedenen Zeitpunkten an. Es gehört zu den Standardtechniken gesundheitsökonomischer Analysen die Kosten aus unterschiedlichen Zeiträumen mit Hilfe der Diskontierung (Abzinsung) vergleichbar zu machen.<sup>40,49</sup> Die Notwendigkeit zur Diskontierung ergibt sich aus der Zeitpräferenz von Individuen für gegenwärtigen gegenüber zukünftigem Nutzen.<sup>41</sup> Auch wenn es keine international anerkannte Diskontierungsrate gibt, so werden üblicherweise Raten von 3% oder 5% verwendet.<sup>41,50</sup>

### **2.3 Formen der gesundheitsökonomischen Analyse**

In Deutschland besitzt die Gesundheitsökonomie als Fachdisziplin eine erst vergleichsweise kurze Historie.<sup>51</sup> Bei manchen Begrifflichkeiten ist daher noch eine gewisse Unschärfe in der Abgrenzung zu verzeichnen. So ist es beispielsweise gängige Praxis den Begriff „Kosten-

Effektivitäts-Analyse“ als Synonym für gesundheitsökonomische Evaluationen im Allgemeinen zu gebrauchen. Gleichzeitig steht der Ausdruck aber auch für eine bestimmte Unterform gesundheitsökonomischer Analysen. Neben der Kosten-Effektivitäts-Analyse beinhalten die vergleichenden Basisformen der gesundheitsökonomischen Evaluation auch Kosten-Kosten-Analysen, Kosten-Nutzen-Analysen und Kosten-Nutzwert-Analysen (s. unten).<sup>52</sup> Allen Studienformen ist gemein, dass sie neben den Kosten auch das medizinische Ergebnis eines bestimmten Verfahrens berücksichtigen. Die vier Varianten unterscheiden sich vor allem darin, wie das medizinische Ergebnis gemessen wird.<sup>52</sup> Der Terminus „medizinisches Ergebnis“ ist der Versuch einer neutraleren Umschreibung für den Begriff des klinischen „Nutzens“. Gelegentlich werden in diesem Zusammenhang auch die Ausdrücke „Effekt“ oder „Wirksamkeit“ verwandt.<sup>52</sup> Wird ein innovatives klinisches Verfahren mit einem bewährten Standardverfahren verglichen, so können sich die Verfahren sowohl hinsichtlich der Kosten als auch in Bezug auf das medizinische Ergebnis unterscheiden. Die Ergebnisse eines solchen Vergleichs können mit Hilfe eines zweidimensionalen Kosten-Effektivitäts-Diagramms dargestellt werden (Abb. 1).<sup>1,52,53</sup>



**Abb. 1.** Kosten-Effektivitäts-Diagramm (modifizierte Darstellung)<sup>1,52</sup>

Der Koordinatenursprung des Diagramms repräsentiert das Standardverfahren (Abb. 1). Im Idealfall ist das innovative Verfahren kostengünstiger und klinisch überlegen (Quadrant IV). Ein Verfahren, welches mehr Kosten verursacht und gleichzeitig klinisch unterlegen ist (Quadrant II), stellt keine verfolgenswerte Alternative dar. Die meisten innovativen Verfahren

finden sich in Quadrant I wieder, d. h. sie verursachen vergleichsweise höhere Kosten, sind aber gleichzeitig klinisch überlegen. Im Fall von Quadrant I (und Quadrant III) hängt eine Entscheidung für oder gegen ein innovatives Verfahren von den Ergebnissen einer Kosten-Effektivitäts-Analyse ab.<sup>1</sup>

Bei einer Kosten-Kosten-Analyse (*cost-cost analysis*) handelt es sich vom Prinzip her um einen Kostenvergleich zwischen zwei alternativen medizinischen Verfahren. Man spricht daher bei dieser Form einer gesundheitsökonomischen Analyse auch von einer Kostenminimierungsstudie.<sup>1,52</sup> Auch wenn bei einer Kosten-Kosten-Analyse ein starker Fokus auf den Kosten liegt, so ist der klinische Nutzen dennoch Teil der Analyse, denn es wird angenommen, dass der Nutzen beider untersuchter Verfahren identisch ist.<sup>1,52,54</sup> Erst wenn diese Prämisse gegeben ist, ist die Reduktion auf einen reinen Kostenvergleich zulässig.<sup>52</sup> Bei der Kosten-Nutzen-Analyse (*cost-benefit analysis*) werden alle Kosten und sämtlicher Nutzen monetär bewertet.<sup>52</sup> Das Spezifikum dieser Analyseform besteht folglich darin, dass auch der Nutzen in Geldeinheiten ausgedrückt wird. Subtrahiert man diesen Betrag von den Kosten des zu evaluierenden Verfahrens, so erhält man einen positiven oder negativen Saldo.<sup>52</sup> Es lassen sich Vergleiche zu anderen Verfahren erstellen (z. B. das innovative Verfahren ist x-fach kostenintensiver als das Standardverfahren) aber prinzipiell auch Vergleiche zu Maßnahmen außerhalb des Gesundheitssektors (z. B. ökonomische Abwägung zwischen der Förderung eines Gesundheitsvorsorge-Programms und dem Bau eines neuen Flughafens).<sup>52,55</sup> Die Kosten-Effektivitäts-Analyse (*cost-effectiveness analysis*), auch Kosten-Wirksamkeits-Analyse genannt, ist die derzeit am häufigsten durchgeführte Analyseform. Sie umgeht die mitunter problematische monetäre Bewertung des klinischen Nutzens, indem gebräuchliche klinische Bewertungseinheiten des medizinischen Nutzens zum Einsatz kommen (z. B. Reduktion des arteriellen Blutdrucks, Verlängerung der Gehstrecke, Linderung von pektanginösen Schmerzen).<sup>52,56</sup> Weil der messbaren Effektivität die Kosten gegenübergestellt werden können, ist die Bildung eines standardisierten Quotienten und damit der Vergleich zweier Verfahren untereinander möglich (z. B. die Senkung des arteriellen Blutdrucks um 10 mmHg kostet beim Standard-Verfahren den Betrag X und bei Anwendung des innovativen Verfahrens den Betrag Y).<sup>52</sup> Aufgrund des notwendigerweise identischen Erfolgskriteriums sind Kosten-Effektivitäts-Analysen nicht indikationsübergreifend einsetzbar. Dieser Limitation begegnen Kosten-Nutzwert-Analysen (*cost-utility analyses*).<sup>1,52</sup> Bei dieser Analyseform erfolgt die Bewertung des medizinischen Nutzens anhand patientenrelevanter Kriterien (Mortalität, Morbidität, Lebensqualität). Am häufigsten wird zur Ermittlung des klinischen Nutzens die QALY-Methode eingesetzt (s. oben). Durch diese „Normierung“ des klinischen Nutzens lassen sich Vergleiche von Verfahren aus unterschiedlichsten Indikationsbereichen durchführen.<sup>1,52</sup>

Wie ausgeführt, besitzen die meisten innovativen Verfahren in der Medizin einen höheren klinischen Nutzen, sind aber gleichzeitig kostspieliger als die Standardverfahren. Die generische Formel zur Kalkulation des Kosteneffektivitätsquotienten lautet:<sup>1</sup>

$$\text{Kosteneffektivität} = \frac{\text{Kosten}_{\text{Innovation}} - \text{Kosten}_{\text{Standard}}}{\text{Nutzen}_{\text{Innovation}} - \text{Nutzen}_{\text{Standard}}}$$

Es gibt keinen allgemein akzeptierten Schwellenwert für den Kosteneffektivitätsquotienten. Die Höhe der Schwelle hängt von vielen Parametern ab, u. a. vom Wohlstand des Landes, in dessen Kontext eine gesundheitsökonomische Analyse durchgeführt wird. In den USA werden Kosteneffektivitätsquotienten von <50.000 US\$ pro gewonnenem Lebensjahr als ökonomisch attraktiv gewertet, während Werte >100.000 US\$ pro Lebensjahr als nicht attraktiv gelten.<sup>1,57,58</sup> In Großbritannien sind Kosteneffektivitätsanalysen fester Bestandteil in der Evaluation innovativer Verfahren und es gibt öffentlich bekanntgemachte Kosteneffektivitäts-Quotienten (30.000 £ pro gewonnenem QALY).<sup>59</sup> Für Deutschland ist aktuell kein derlei Schwellenwert publiziert.

## 2.4 Modellentwicklung und Modellierungstechniken

In Abhängigkeit von den zugrundeliegenden Datenquellen lassen sich 3 verschiedene Typen von gesundheitsökonomischen Analysen unterscheiden.<sup>1</sup> Der erste Typ besteht aus Analysen, die parallel oder im Zuge von klinischen Studien durchgeführt werden.<sup>60,61</sup> In der Regel handelt es dabei um prospektive, randomisierte und multizentrische Studien. Diese Analyseform profitiert von den hohen methodischen Standards der zugrundeliegenden Hauptstudie (sorgfältige und vollständige Datenerhebung, Kontrolle systemischer Fehler durch Randomisierung, genaue Endpunktdefinition).<sup>1</sup> Die selektierten Patientenpopulationen spiegeln allerdings häufig nicht die Realität wider. Als nachteilig kann sich zudem die oft limitierte Nachbeobachtungszeit der Studie erweisen sowie der Umstand, dass die Evidenz, die sich aus einer einzelnen Studie ableitet, formal als eher schwach anzusehen ist.

Der zweite Analysetyp basiert auf vollständig simulierten Krankheitsmodellen.<sup>1,62</sup> Eine Reihe von Modellierungstechniken ist für gesundheitsökonomische Evaluationen verfügbar.<sup>1,63</sup> Häufig eingesetzte Techniken sind u. a. Entscheidungsbäume, Markov-Modelle, die agentenbasierte Modellierung sowie die diskrete Ereignissimulation.<sup>63-65</sup> Die Wahl der Modellierungstechnik hängt von der Fragestellung der Analyse, vom Charakter des zu

evaluierenden Verfahrens und einer Vielzahl weiterer Rahmenbedingungen ab.<sup>63</sup> Das Modell sollte ausreichend differenziert sein, um alle Bewertungsprobleme zu berücksichtigen. Eine nicht gerechtfertigte Simplifizierung kann zu verzerrten Analyseergebnissen führen. Heutzutage erlaubt die moderne Computertechnologie im Zusammenspiel mit professioneller Software auch die Programmierung von sehr komplexen Modellen.<sup>63,65-67</sup> Trotz der Vielzahl an ökonomischen Modellierungsmöglichkeiten, ist insbesondere die Markov-Modellierung weit verbreitet.<sup>64,68</sup> Markov-Modelle eignen sich besonders zur Modellierung von Prävention, Diagnose und Therapie chronischer Erkrankungen wie der koronaren Herzerkrankung (KHK) oder der arteriellen Hypertonie, bei denen Ereignisse zeitabhängig (z. B. Re-Stenose nach Implantation eines Koronar-Stents) oder wiederholt auftreten (z. B. Dekompensationen bei chronischer Herzinsuffizienz).<sup>63</sup> Verschiedene Gesundheitszustände (Markov-Zustände) und Übergänge zwischen diesen Zuständen bilden die Grundlage von Markov-Modellen. Beim Start des Modells befindet sich die gesamte simulierte Patientenkohorte in einem identischen Zustand. Simulierte Patientenkohorten durchlaufen die Zustände in definierten Zeitintervallen (Markov-Zyklen).<sup>63</sup> Die Gesundheitszustände schließen sich gegenseitig aus, d. h. ein Patient kann sich pro Zeitintervall nur in einem Gesundheitszustand befinden. Falls ein Patient zwei oder mehr Eigenschaften gleichzeitig aufweist (z. B. durchgemachter Schlaganfall und Vorliegen einer Herzinsuffizienz), so muss dafür ein gesonderter Markov-Zustand definiert werden. In jedem Zyklus wird die Verteilung der Kohorte auf die verschiedenen Gesundheitszustände anhand von prädefinierten Übergangswahrscheinlichkeiten kalkuliert.<sup>63,64</sup> Anstelle einer Kohorte kann auch eine große Anzahl individueller Patienten das Markov-Modell durchlaufen. Diese als Monte-Carlo-Simulation bezeichnete Variante erlaubt die Berücksichtigung von Krankheitsverläufen und patientenspezifischer Charakteristika.<sup>63,69</sup> Im Gegensatz zur Kohorten-Simulation kann mit Hilfe der Monte-Carlo-Simulation eine relativ realitätsnahe Heterogenität in Bezug auf den klinischen Nutzen eines Verfahrens erreicht werden.<sup>63</sup> In jedem Markov-Modell werden während der Durchläufe sowohl kumulative Nutzeffekte als auch Kosten berechnet, die dann im Anschluss zwischen den zu evaluierenden medizinischen Verfahren verglichen werden können.<sup>63,64,70</sup>

Der dritte Analysetyp ist ein Hybrid aus dem ersten (studienbasiert) und zweiten Analysetyp (modellbasiert).<sup>1,58,71</sup> Der Hybrid-Ansatz bietet die Möglichkeit, den Hauptnachteil des studienbasierten Analysetyps, nämlich die relativ zu kurze Nachbeobachtungszeit, durch eine verlängerte Simulationsdauer zu kompensieren. Auf Grundlage von Studienergebnissen mit hoher Datenqualität lassen sich auf diese Weise Aussagen zu potenziellen Langzeiteffekten treffen.

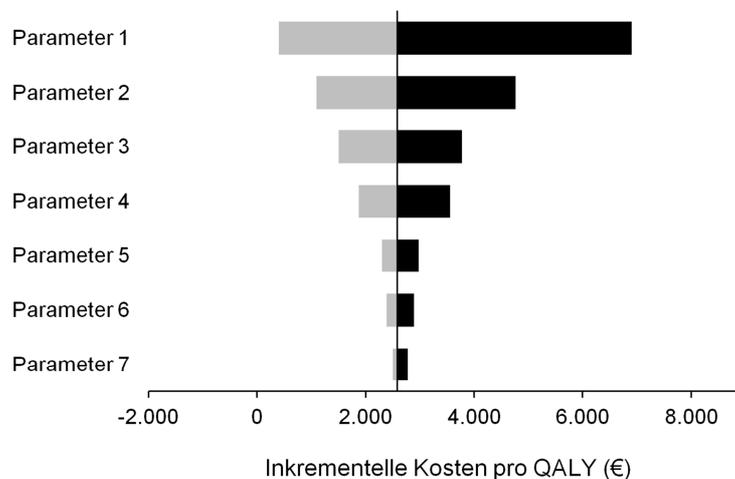
Zu den Standardtechniken gesundheitsökonomischer Modellierung gehören sogenannte Sensitivitätsanalysen. Diese Analysen werden durchgeführt, um inhärente Modellunsicherheiten offenzulegen und die mathematische Robustheit zu überprüfen.<sup>1,72</sup> Die Unsicherheiten rühren aus mehreren Quellen her.<sup>63,73</sup> Zum einen unterliegen die Daten, mit denen das Modell gespeist wird, einer Schwankungsbreite. Die daraus resultierende Unsicherheit versucht man in klinischen Studien meistens durch die Angabe von Konfidenzintervallen oder p-Werten zu erfassen.<sup>1,63,74</sup> Zweitens gibt es regelmäßig die Situation, dass nicht zu allen notwendigen Modellparametern evidenzbasierte Angaben existieren, so dass man auf per se mit Unsicherheit belegten Schätzungen oder Expertenmeinungen angewiesen ist. Weiterhin kann Unsicherheit bei den Determinanten der Kosten bestehen.<sup>63</sup> Der Einfluss von Unsicherheit auf die Analyseergebnisse kann mit geeigneten Methoden quantifiziert werden. Die drei gebräuchlichsten dieser Methoden sind (1) die univariate deterministische Sensitivitätsanalyse, (2) die multivariate deterministische Sensitivitätsanalyse und (3) die multivariate probabilistische Sensitivitätsanalyse.<sup>63,72,75,76</sup> Grundsätzlich werden bei allen Sensitivitätsanalysen Modellparameter variiert, um alternative Analyseergebnisse und dadurch das Ausmaß der Variation zu ermitteln.<sup>41</sup> Bei der univariaten deterministischen Sensitivitätsanalyse wird nur ein Modellparameter innerhalb eines plausiblen Schwankungsbereiches variiert, während alle anderen konstant in ihren Werten gehalten werden.<sup>41,63</sup> Auf diese Weise kann der Einfluss eines einzelnen Parameters bestimmt werden. Der Vorgang der Variation wird bei der univariaten Sensitivitätsanalyse üblicherweise für die wichtigsten oder wahlweise auch für alle Modellparameter durchgeführt. Werden die Spannweiten aller Analyseergebnisse gegenübergestellt, so lassen sich die Parameter mit dem größten Einfluss auf das Modell identifizieren (s. Kap. 2.5). Die multivariate deterministische Sensitivitätsanalyse variiert statt einem zwei oder mehrere Parameter auf einmal.<sup>63</sup> Dieser Ansatz untersucht prinzipiell den gemeinsamen Einfluss von Parametern auf die Ergebnisse des Modells, wird allerdings wegen seiner zeitaufwändigen Durchführung und der komplexen Interpretation seiner Resultat selten durchgeführt.<sup>41</sup> In der probabilistischen Sensitivitätsanalyse wird jedem Parameter des Modells statt eines fixen Wertes eine Verteilung zugeordnet. Unter Zuhilfenahme eines Zufallsgenerators können simultan aus sämtlichen Verteilungen zufällig und wiederholt Werte gezogen werden. Alle Werte zusammen bilden den Wertesatz für einen Modelldurchlauf.<sup>24,63</sup> Dieser Vorgang wird vielfach wiederholt (in der Praxis mehrere tausendmal). Der resultierende Ergebnisdatensatz spiegelt den gesamten Einfluss der Parameterunsicherheit auf die Modellergebnisse wider.

Bevor ein gesundheitsökonomisches Modell gerechnet werden kann, muss es validiert werden.<sup>63</sup> Eine der ersten Prüfungen befasst sich mit der Programmierung und der Laufstabilität des Modells. Neben dieser technischen Validierung muss das Modell auch

einer inhaltlichen Plausibilisierung durch Experten standhalten („Ergibt das Modell klinisch überhaupt einen Sinn?“). Der dritte Validierungsschritt prüft, ob das Modell eine tragfähige Simulation der Realität liefern kann. Diese „externe“ Validierung kann beispielsweise durch einen Abgleich mit Studien- oder Registerdaten, die nicht in das Modell eingeflossen sind, durchgeführt werden.<sup>63,77</sup> Neben der Validierung ist Transparenz ein wesentliches Qualitätsmerkmal gesundheitsökonomischer Analysen. Prinzipiell sollten das Modell und seine zugrundeliegenden Annahmen so gut dokumentiert sein, dass ein interessierter Leser oder ein Adressat der Studie in der Lage sein sollte, die Ergebnisse durch eigene Berechnungen reproduzieren zu können.<sup>41</sup>

## 2.5 Methodik der Ergebnisdarstellung

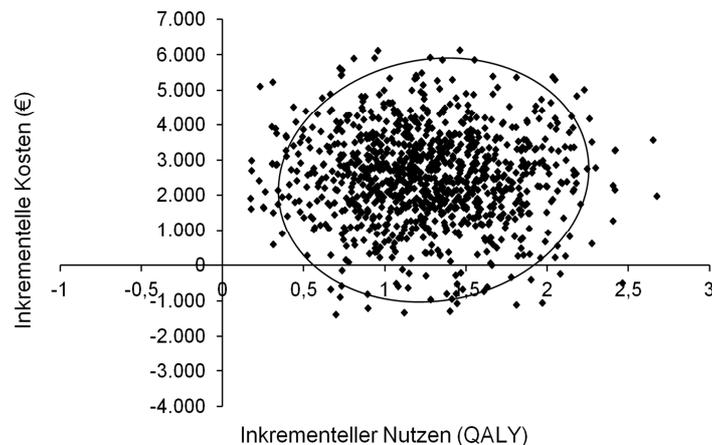
Die Ergebnisse von gesundheitsökonomischen Analysen können mit Hilfe von etablierten Diagrammtypen visualisiert werden. Zu den häufig verwandten Darstellungsformen gehören Tornado-Diagramme, Streudiagramme sowie Kosteneffektivitäts-Akzeptanzkurven.<sup>1</sup> Diese Diagrammtypen werden in der Folge anhand fiktiver Beispiele kurz erläutert, da ihr Verständnis elementar für die Interpretation gesundheitsökonomischer Studien ist.



**Abb. 2.** Tornado-Diagramm

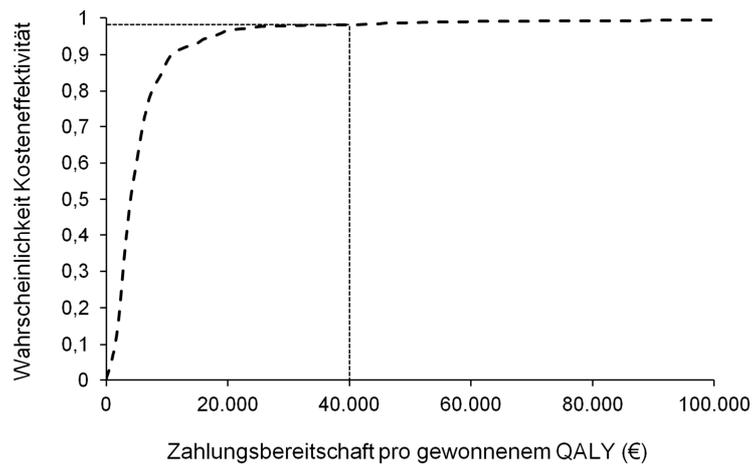
Die Abbildung 2 zeigt ein typisches Tornado-Diagramm. Diese Diagrammform eignet sich besonders zur Darstellung der Ergebnisse von univariaten deterministischen Sensitivitätsanalysen (s. Kap. 2.4).<sup>70</sup> Jeder horizontale Balken repräsentiert einen Modellparameter (z.B. Risiko für einen Myokardinfarkt, Kosten eines Antihypertensivums, Schlaganfall-bedingte Mortalität). Die vertikale Achse schneidet die horizontale Diagrammachse beim Ergebnis der Basisfallanalyse. Im gezeigten Beispiel liegt ein

inkrementeller Kostenunterschied von 2.500 EUR pro QALY zwischen den beiden evaluierten Verfahren vor. Die Breite eines jeden horizontalen Balkens zeigt an, wie weit die Ergebnisse von der Basisfallanalyse abweichen, wenn der betreffende Parameter über seinen vorher definierten Schwankungsbereich variiert wird. Zur Bestimmung der Variationsbreite werden häufig Konfidenzintervalle von aus klinischen Studien entnommenen Parametern herangezogen. Alternativ kann jeder Parameter um einen gewissen Prozentsatz nach oben und unten variiert werden (z. B.  $\pm 25\%$ ). Die Parameter werden in absteigender Reihenfolge ihres Einflusses auf die Modellergebnisse angeordnet.



**Abb. 3.** Streudiagramm der inkrementellen Kosten und des inkrementellen Nutzens

Im Rahmen von probabilistischen Sensitivitätsanalysen wird das Modell in hoher Zahl wiederholt durchlaufen. Bei jeder Wiederholung erfolgt eine wiederholte zufällige Stichprobenziehung aus den Werteverteilungen der einzelnen Parameter (s. Kap. 2.4).<sup>63</sup> Auf diese Weise erfolgt jeder Durchlauf des Modells mit einem unterschiedlichen Satz an Ausgangswerten und die Ergebnisse der Modellierung weichen folglich voneinander ab. Wenn das Ergebnis eines jeden einzelnen Durchlaufs als Punkt auf ein Kosten-Effektivitäts-Diagramm aufgetragen wird (Abb. 1), so ergibt sich eine Punktwolke von möglichen Analyseergebnissen (Abb. 3).<sup>1,78,79</sup> Das gezeigte Beispieldiagramm besteht aus 1.000 Datenpunkten, die jeweils für einen Modelldurchlauf stehen. Nutzenseitig liegen alle Punkte im positiven Bereich. Gleichzeitig ist die ganz überwiegende Anzahl der Punkte mit höheren Kosten verbunden. Nur wenige Punkte liegen unterhalb der horizontalen Diagrammachse und sind mit Kosteneinsparungen verbunden. Bezogen auf die Abbildung 1 liegen fast alle Modellergebnisse in Quadrant I (klinisch überlegen und kostenintensiver). Der Kreis bildet die visuelle Darstellung des 95%-Konfidenzintervalls.



**Abb. 4.** Kosteneffektivitäts-Akzeptanzkurve

Weil es keinen allgemein akzeptierten Schwellenwert für den Kosteneffektivitäts-Quotienten (z.B. Zahlungsbereitschaft pro QALY) gibt, haben sich in der Gesundheitsökonomie Kosteneffektivitäts-Akzeptanzkurven durchgesetzt.<sup>1,80,81</sup> In dieser Diagrammform wird auf der vertikalen Achse die Wahrscheinlichkeit aufgetragen, dass ein bestimmtes Verfahren kosteneffektiv ist (Abb. 4). Entlang der horizontalen Achse findet sich eine ganze Bandbreite von möglichen Schwellenwerten der Zahlungsbereitschaft (ansteigend von links nach rechts). Im gezeigten Beispiel besteht bei einer Zahlungsbereitschaft von 40.000 EUR pro QALY eine 98%-ige Wahrscheinlichkeit, dass das untersuchte Verfahren kosteneffektiv ist (Abb. 4).

## 3 Eigene Arbeiten

### 3.1 Klinischer Nutzen

#### 3.1.1 Detektion linksatrialer Thromben vor Ablation von Vorhofflimmern: Transösophageale Echokardiographie versus 64-Zeilen-CT

Dorenkamp, M., Sohns, C., Vollmann, D., Lühje, L., Seegers, J., Wachter, R., Puls, M., Staab, W., Lotz, J., Zabel, M. Detection of left atrial thrombus during routine diagnostic work-up prior to pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: role of transesophageal echocardiography and multidetector computed tomography. *International Journal of Cardiology*. 2013; 163:26–33.

Die Katheterablation (Pulmonalvenenisolation; PVI) gehört mittlerweile bei Patienten mit symptomatischem, medikamentös therapierefraktärem paroxysmalem oder persistierendem Vorhofflimmern zu den etablierten Verfahren zur Rhythmuskontrolle.<sup>82</sup> Vor der PVI ist in der Regel eine transösophageale Echokardiographie (TEE) zum Ausschluss von Thromben im linken Vorhof (LA) und linken Vorhofohr (LAA) notwendig, um thromboembolische Komplikationen zu vermeiden.<sup>82</sup> Eine zusätzlich vor der Ablationsprozedur durchgeführte Computertomographie (CT) kann die patientenindividuelle Vorhof-Anatomie darstellen und dadurch die intraprozedurale Katheternavigation erleichtern.<sup>83,84</sup> Ziel unserer Studie mit 329 eingeschlossenen PVI-Patienten war es, die diagnostische Genauigkeit einer routinemäßig durchgeführten kontrastmittelverstärkten 64-Zeilen-CT-Untersuchung zur Detektion von LA-/LAA-Thromben zu quantifizieren.

Die Prävalenz von LA-/LAA-Thromben, ermittelt durch den diagnostischen Goldstandard TEE, betrug 7/329 (2,1%) (trotz effektiver Antikoagulation). Im Gegensatz dazu wurden durch die CT-Untersuchung 10 Thromben (3,0%) diagnostiziert. Insgesamt acht der durch die CT-Untersuchung festgestellten Thromben erwiesen sich als falsch positiv und fünf der CT-Befunde waren falsch negativ. Damit zeigten sich konkordante Untersuchungsergebnisse in 316/329 Fällen (96%) und diskordante Ergebnisse in 13/329 (4%). Sensitivität und Spezifität (95%-Konfidenzintervall) für die CT-Diagnostik betragen 29% (3-70%) bzw. 98% (95-98%), positiv und negativ prädiktiver Wert 20% (5-55%) bzw. 98% (96-99%).

Unsere Studie bestätigt die TEE als Goldstandard für die Detektion von LA-/LAA-Thromben. Das neuere der beiden Verfahren hingegen, nämlich die kontrastmittelverstärkte CT-Untersuchung, ist nicht zuverlässig zum Ausschluss von Thromben und hat damit einen im Vergleich zur TEE geringeren klinischen Nutzen.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Sohns, C., Vollmann, D., Lühje, L., Seegers, J., Wachter, R., Puls, M., Staab, W., Lotz, J., Zabel, M. Detection of left atrial thrombus during routine diagnostic work-up prior to pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: role of transesophageal echocardiography and multidetector computed tomography. *International Journal of Cardiology*. 2013; 163:26–33.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Sohns, C., Vollmann, D., Lühje, L., Seegers, J., Wachter, R., Puls, M., Staab, W., Lotz, J., Zabel, M. Detection of left atrial thrombus during routine diagnostic work-up prior to pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: role of transesophageal echocardiography and multidetector computed tomography. *International Journal of Cardiology*. 2013; 163:26–33.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Sohns, C., Vollmann, D., Lühje, L., Seegers, J., Wachter, R., Puls, M., Staab, W., Lotz, J., Zabel, M. Detection of left atrial thrombus during routine diagnostic work-up prior to pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: role of transesophageal echocardiography and multidetector computed tomography. *International Journal of Cardiology*. 2013; 163:26–33.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Sohns, C., Vollmann, D., Lühje, L., Seegers, J., Wachter, R., Puls, M., Staab, W., Lotz, J., Zabel, M. Detection of left atrial thrombus during routine diagnostic work-up prior to pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: role of transesophageal echocardiography and multidetector computed tomography. *International Journal of Cardiology*. 2013; 163:26–33.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Sohns, C., Vollmann, D., Lühje, L., Seegers, J., Wachter, R., Puls, M., Staab, W., Lotz, J., Zabel, M. Detection of left atrial thrombus during routine diagnostic work-up prior to pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: role of transesophageal echocardiography and multidetector computed tomography. *International Journal of Cardiology*. 2013; 163:26–33.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Sohns, C., Vollmann, D., Lühje, L., Seegers, J., Wachter, R., Puls, M., Staab, W., Lotz, J., Zabel, M. Detection of left atrial thrombus during routine diagnostic work-up prior to pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: role of transesophageal echocardiography and multidetector computed tomography. *International Journal of Cardiology*. 2013; 163:26–33.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Sohns, C., Vollmann, D., Lühje, L., Seegers, J., Wachter, R., Puls, M., Staab, W., Lotz, J., Zabel, M. Detection of left atrial thrombus during routine diagnostic work-up prior to pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: role of transesophageal echocardiography and multidetector computed tomography. *International Journal of Cardiology*. 2013; 163:26–33.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Sohns, C., Vollmann, D., Lühje, L., Seegers, J., Wachter, R., Puls, M., Staab, W., Lotz, J., Zabel, M. Detection of left atrial thrombus during routine diagnostic work-up prior to pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: role of transesophageal echocardiography and multidetector computed tomography. *International Journal of Cardiology*. 2013; 163:26–33.

### 3.1.2 T-Wellen-Alternans-Ergebnisse im langfristigen Verlauf bei Patienten mit Herzschrittmachern

Dorenkamp, M., Breitwieser, C., Morguet, A. J., Seegers, J., Behrens, S., Zabel, M. T-wave alternans testing in pacemaker patients: comparison of pacing modes and long-term prognostic relevance. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2011; 34:1054–1062.

Die Bestimmung des Mikrovolt-T-Wellen-Alternans (TWA) ist ein Verfahren zur Risikostratifizierung für den plötzlichen Herztod durch ventrikuläre Tachyarrhythmien.<sup>85,86</sup> Der-Mikrovolt TWA bezeichnet im EKG eine von Schlag zu Schlag auftretende Alteration der T-Wellen-Morphologie.<sup>87</sup> Mehrere Studien konnten zeigen, dass ein positives TWA-Testergebnis bei Patienten mit ischämischer Kardiomyopathie und hochgradig eingeschränkter linksventrikulärer (LV) Funktion ein unabhängiger Prädiktor für die Gesamtmortalität und das Auftreten maligner Kammerarrhythmien ist.<sup>88-90</sup> Zur Messung eines TWA ist eine kontrollierte Erhöhung der Herzfrequenz (HF) notwendig (Ziel-HF 105/min), was durch eine fahradergometrische Stufenbelastung oder durch atriale Stimulation während einer elektrophysiologischen Untersuchung erreicht wird.<sup>91</sup> Bei Patienten mit permanent implantierten Herzschrittmachern kann durch eine Umprogrammierung die HF erhöht werden. Das Ziel dieser Studie war es, den Einfluss verschiedener Stimulationsmodi auf die TWA-Testergebnisse und deren langfristigen prognostischen Wert in 63 Patienten mit Zweikammer-Herzschrittmachern zu untersuchen (LV-Ejektionsfraktion  $61 \pm 13\%$ ).

Während atrialer Stimulation (AAI-Modus) mit intrinsischer Überleitung auf die Ventrikel waren 21% der TWA-Tests positiv, 43% negativ und 36% nicht bestimmbar. Bei rechtsventrikulärer Stimulation (VVI-Modus) waren 19% der TWA-Tests positiv, 40% negativ und 41% nicht bestimmbar. Nach Gruppierung von positiven und nicht bestimmbar Testergebnissen als „nicht-negativ“ ergaben sich in 62% der Fälle übereinstimmende Ergebnisse zwischen atrialer und ventrikulärer Stimulation (Cohens Kappa  $\kappa = 0,22$ ). Bei Ausschluss der nicht bestimmbar Testergebnisse betrug die Übereinstimmung 70% ( $\kappa = 0,33$ ). Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von  $5,9 \pm 1,9$  Jahren waren 18 (29%) der Patienten verstorben. In der Analyse der Überlebenszeitdaten mit dem Kaplan-Meier-Verfahren waren nicht-negative TWA-Ergebnisse während AAI-Stimulation ein signifikanter Prädiktor für die Gesamtmortalität ( $p = 0,028$ ). Im Gegensatz dazu wiesen die während VVI-Stimulation ermittelten TWA-Testergebnisse keinen prädiktiven Wert auf ( $p = 0,722$ ).

Die Studienergebnisse zeigen, dass bei Herzschrittmacher-Patienten mit erhaltener LV-Pumpfunktion ein Mikrovolt-TWA häufig auftritt und dass die unter atrialer Stimulation erhaltenen Testergebnisse ein prognostischer Faktor für das Überleben sind.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Breitwieser, C., Morguet, A. J., Seegers, J., Behrens, S., Zabel, M. T-wave alternans testing in pacemaker patients: comparison of pacing modes and long-term prognostic relevance. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2011; 34:1054–1062.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Breitwieser, C., Morguet, A. J., Seegers, J., Behrens, S., Zabel, M. T-wave alternans testing in pacemaker patients: comparison of pacing modes and long-term prognostic relevance. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2011; 34:1054–1062.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Breitwieser, C., Morguet, A. J., Seegers, J., Behrens, S., Zabel, M. T-wave alternans testing in pacemaker patients: comparison of pacing modes and long-term prognostic relevance. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2011; 34:1054–1062.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Breitwieser, C., Morguet, A. J., Seegers, J., Behrens, S., Zabel, M. T-wave alternans testing in pacemaker patients: comparison of pacing modes and long-term prognostic relevance. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2011; 34:1054–1062.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Breitwieser, C., Morguet, A. J., Seegers, J., Behrens, S., Zabel, M. T-wave alternans testing in pacemaker patients: comparison of pacing modes and long-term prognostic relevance. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2011; 34:1054–1062.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Breitwieser, C., Morguet, A. J., Seegers, J., Behrens, S., Zabel, M. T-wave alternans testing in pacemaker patients: comparison of pacing modes and long-term prognostic relevance. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2011; 34:1054–1062.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Breitwieser, C., Morguet, A. J., Seegers, J., Behrens, S., Zabel, M. T-wave alternans testing in pacemaker patients: comparison of pacing modes and long-term prognostic relevance. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2011; 34:1054–1062.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Breitwieser, C., Morguet, A. J., Seegers, J., Behrens, S., Zabel, M. T-wave alternans testing in pacemaker patients: comparison of pacing modes and long-term prognostic relevance. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2011; 34:1054–1062.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Breitwieser, C., Morguet, A. J., Seegers, J., Behrens, S., Zabel, M. T-wave alternans testing in pacemaker patients: comparison of pacing modes and long-term prognostic relevance. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2011; 34:1054–1062.

### **3.1.3 Prognostischer Wert der elektrischen Restitutionskinetik bei Patienten mit ischämischer oder dilatativer Kardiomyopathie**

Dorenkamp, M., Morguet, A. J., Sticherling, C., Behrens, S., Zabel, M. Long-term prognostic value of restitution slope in patients with ischemic and dilated cardiomyopathies. PLoS One. 2013; 8:e54768.

Die elektrische Restitutionskurve beschreibt die Abhängigkeit der myokardialen Aktionspotentialdauer (APD) vom vorangehenden diastolischen Intervall und stellt eine wichtige Determinante bei der Entstehung maligner ventrikulärer Arrhythmien dar.<sup>92-94</sup> Unsere Studie untersuchte die langfristige prognostische Bedeutung der APD-Restitutionskurve und weiterer Merkmale von Aktionspotentialen bei Patienten mit ischämischer (ICM) (n = 32) sowie dilatativer Kardiomyopathie (DCM) (n = 42). Während invasiver elektrophysiologischer Testung wurden im rechten Ventrikel endokardiale monophasische Aktionspotentiale (MAP) abgeleitet. Die APD wurde als Breite des Aktionspotentials bei 90% Repolarisation bestimmt. Die Messungen wurden während Basisstimulation ( $S_1$ ) und nach dekrementaler Ankopplung von bis zu drei vorzeitigen Extrastimuli ( $S_2 - S_4$ ) durchgeführt. Die effektive Refraktärperiode (ERP) war definiert als das längste Kopplungsintervall, welches ohne ventrikuläre Antwort blieb. Nach Beendigung des MAP-Protokolls wurde mittels programmierter Ventrikelstimulation versucht, anhaltende ventrikuläre Tachyarrhythmien zu induzieren.

Ventrikuläre Arrhythmien waren bei insgesamt 21 (28%) Patienten induzierbar. Neunzehn (59%) ICM-Patienten und 4 (10%) DCM-Patienten wurden mit einem implantierbaren Cardioverter-Defibrillator (ICD) versorgt. Die Patienten mit ICM und DCM unterschieden sich weder in Bezug auf die maximale Steigung der APD-Restitutionskurve (Steigung  $S_2$ :  $1,5 \pm 0,7$  vs.  $1,4 \pm 0,5$ ;  $S_3$ :  $1,3 \pm 0,3$  vs.  $1,5 \pm 0,5$ ;  $S_4$ :  $1,3 \pm 0,5$  vs.  $1,3 \pm 0,6$ ; alle ns) noch bezüglich des ERP/APD-Quotienten (Quotient  $S_1$ :  $0,99 \pm 0,1$  vs.  $0,97 \pm 0,09$ ;  $S_2$ :  $0,97 \pm 0,13$  vs.  $0,96 \pm 0,08$ ;  $S_3$ :  $0,95 \pm 0,13$  vs.  $0,92 \pm 0,11$ ; alle ns). Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von  $6,1 \pm 3,0$  Jahren waren 19 (26%) Patienten verstorben und 10 (14%) hatten einen appropriaten Defibrillator-Schock erhalten. Der kombinierte Endpunkt aus Mortalität und/oder ICD-Schock konnte nicht mit Hilfe einer Steigung  $\geq 1$  der APD-Restitutionskurve, ERP/APD-Quotienten oder der APD selbst vorhergesagt werden. Die Induzierbarkeit von ventrikulären Tachyarrhythmien in der Ventrikelstimulation hingegen erwies sich in Bezug auf den kombinierten Endpunkt als prädiktiv ( $p = 0,006$ ).

Weder die maximale Steigung der ventrikulären APD-Restitutionskurve, noch der ventrikuläre ERP/APD-Quotient oder die APD selbst besitzen eine langfristige prognostische Aussagekraft bei Patienten mit einer ICM oder DCM.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Morguet, A. J., Sticherling, C., Behrens, S., Zabel, M. Long-term prognostic value of restitution slope in patients with ischemic and dilated cardiomyopathies. PLoS One. 2013; 8:e54768.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Morguet, A. J., Sticherling, C., Behrens, S., Zabel, M. Long-term prognostic value of restitution slope in patients with ischemic and dilated cardiomyopathies. PLoS One. 2013; 8:e54768.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Morguet, A. J., Sticherling, C., Behrens, S., Zabel, M. Long-term prognostic value of restitution slope in patients with ischemic and dilated cardiomyopathies. PLoS One. 2013; 8:e54768.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Morguet, A. J., Sticherling, C., Behrens, S., Zabel, M. Long-term prognostic value of restitution slope in patients with ischemic and dilated cardiomyopathies. PLoS One. 2013; 8:e54768.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Morguet, A. J., Sticherling, C., Behrens, S., Zabel, M. Long-term prognostic value of restitution slope in patients with ischemic and dilated cardiomyopathies. PLoS One. 2013; 8:e54768.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Morguet, A. J., Sticherling, C., Behrens, S., Zabel, M. Long-term prognostic value of restitution slope in patients with ischemic and dilated cardiomyopathies. PLoS One. 2013; 8:e54768.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Morguet, A. J., Sticherling, C., Behrens, S., Zabel, M. Long-term prognostic value of restitution slope in patients with ischemic and dilated cardiomyopathies. PLoS One. 2013; 8:e54768.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Morguet, A. J., Sticherling, C., Behrens, S., Zabel, M. Long-term prognostic value of restitution slope in patients with ischemic and dilated cardiomyopathies. PLoS One. 2013; 8:e54768.

## **3.2 Kosteneffektivität**

### **3.2.1 Direkte Kosten und Kosteneffektivität der Dual-Source CT-Koronarangiographie bei mittlerer Wahrscheinlichkeit einer KHK**

Dorenkamp, M., Bonaventura, K., Sohns, C., Becker, C.R., Leber, A.W. Direct costs and cost-effectiveness of dual-source computed tomography and invasive coronary angiography in patients with an intermediate pretest likelihood for coronary artery disease. *Heart*. 2012; 98:460–467.

Die invasive Koronarangiographie mittels Herzkatheter gilt als Goldstandard zur Bestimmung des Koronarstatus und zur Diagnostik der KHK.<sup>95</sup> In den vergangenen Jahren konnte sich die nicht-invasive Darstellung der Koronararterien durch Computertomographie (CT-Koronarangiographie) bei bestimmten Patientengruppen als diagnostische Alternative etablieren.<sup>13,96,97</sup> Bei Einhaltung gewisser Vor- und Rahmenbedingungen zeigten Standard-CT-Systeme mitunter eine überlegene Kosteneffektivität.<sup>98,99</sup> Die Kosteneffektivität der neuesten CT-Gerätegeneration, einschließlich der Dual-Source-CT (DSCT)-Systeme, ist unbekannt.<sup>100,101</sup> Ziel unserer Analyse war es, die direkten Kosten und die Kosteneffektivität der DSCT-Koronarangiographie als Alternative zur invasiven Angiographie bei Patienten mit mittlerer KHK-Prätestwahrscheinlichkeit zu bestimmen. Die direkten Kosten wurden durch eine detaillierte Analyse aller eingesetzten Ressourcen ermittelt. Die Gesamtkosten entsprachen der Summe aus direkten und induzierten Kosten sowie den Kosten von Komplikationen. Effektivität war die Fähigkeit, einen Patienten mit KHK korrekt zu identifizieren. Die Kosteneffektivität wurde durch ein auf dem Bayes-Theorem basierendes mathematisches Modell bestimmt.

Die direkten Kosten der DSCT-Koronarangiographie summierten sich auf 98,60 EUR, die der invasiven Koronarangiographie auf 317,75 EUR. Die Modell-Analysen zeigten einen umgekehrt proportionalen Zusammenhang zwischen Kosteneffektivität und KHK-Prätestwahrscheinlichkeit, d.h. mit steigender Erkrankungswahrscheinlichkeit verbesserte sich die Kosteneffektivität beider diagnostischer Verfahren. Im direkten Vergleich war die DSCT-Koronarangiographie bei niedrigen KHK-Prätestwahrscheinlichkeiten kosteneffektiver als die invasive Diagnostik. Bei einer Prätestwahrscheinlichkeit von 49% wiesen beide Verfahren identische Gesamtkosten pro korrekt diagnostiziertem Patienten auf (633 EUR). Oberhalb eines Schwellenwertes >55% KHK-Prätestwahrscheinlichkeit wurde die invasive Koronarangiographie ökonomisch vorteilhafter als die DSCT-Diagnostik.

Bei Patienten mit einer mittleren Erkrankungswahrscheinlichkeit ist die DSCT-Koronarangiographie ein kosteneffektives Verfahren zur Diagnose einer KHK.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Bonaventura, K., Sohns, C., Becker, C.R., Leber, A.W. Direct costs and cost-effectiveness of dual-source computed tomography and invasive coronary angiography in patients with an intermediate pretest likelihood for coronary artery disease. *Heart*. 2012; 98:460–467.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Bonaventura, K., Sohns, C., Becker, C.R., Leber, A.W. Direct costs and cost-effectiveness of dual-source computed tomography and invasive coronary angiography in patients with an intermediate pretest likelihood for coronary artery disease. *Heart*. 2012; 98:460–467.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Bonaventura, K., Sohns, C., Becker, C.R., Leber, A.W. Direct costs and cost-effectiveness of dual-source computed tomography and invasive coronary angiography in patients with an intermediate pretest likelihood for coronary artery disease. *Heart*. 2012; 98:460–467.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Bonaventura, K., Sohns, C., Becker, C.R., Leber, A.W. Direct costs and cost-effectiveness of dual-source computed tomography and invasive coronary angiography in patients with an intermediate pretest likelihood for coronary artery disease. *Heart*. 2012; 98:460–467.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Bonaventura, K., Sohns, C., Becker, C.R., Leber, A.W. Direct costs and cost-effectiveness of dual-source computed tomography and invasive coronary angiography in patients with an intermediate pretest likelihood for coronary artery disease. *Heart*. 2012; 98:460–467.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Bonaventura, K., Sohns, C., Becker, C.R., Leber, A.W. Direct costs and cost-effectiveness of dual-source computed tomography and invasive coronary angiography in patients with an intermediate pretest likelihood for coronary artery disease. *Heart*. 2012; 98:460–467.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Bonaventura, K., Sohns, C., Becker, C.R., Leber, A.W. Direct costs and cost-effectiveness of dual-source computed tomography and invasive coronary angiography in patients with an intermediate pretest likelihood for coronary artery disease. *Heart*. 2012; 98:460–467.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Bonaventura, K., Sohns, C., Becker, C.R., Leber, A.W. Direct costs and cost-effectiveness of dual-source computed tomography and invasive coronary angiography in patients with an intermediate pretest likelihood for coronary artery disease. *Heart*. 2012; 98:460–467.

### **3.2.2 Kosteneffektivität der Koronarangioplastie mit einem Paclitaxel-beschichteten Ballon bei koronaren In-Stent-Stenosen**

Bonaventura, K., Leber, A.W., Sohns, C., Roser, M., Boldt, L.-H., Kleber, F.X., Haverkamp, W., Dorenkamp, M. Cost-effectiveness of paclitaxel-coated balloon angioplasty and paclitaxel-eluting stent implantation for treatment of coronary in-stent restenosis in patients with stable coronary artery disease. *Clinical Research in Cardiology*. 2012; 101:573–584.

Die koronare In-Stent-Stenose (ISR) stellt ein wesentliches Problem der interventionellen Kardiologie dar und tritt nach Implantation eines konventionellen unbeschichteten Stents (BMS) bei 5-35% aller Patienten auf.<sup>102,103</sup> Neuere Studien konnten die Wirksamkeit und Sicherheit eines medikamentenbeschichteten Ballonkatheters (DCB) in der Therapie der BMS-ISR demonstrieren.<sup>104-106</sup> Ziel unserer Studie war es, die Kosten und Kosteneffektivität einer DCB-Angioplastie zur Therapie der BMS-ISR zu analysieren. Als Vergleichsstandard diente die Implantation eines medikamentenbeschichteten Stents (DES). Es wurde ein Markov-Modell konstruiert, welches klinische Effektivitäten, Komplikationsraten und Kosten beinhaltete. Angaben zu prozeduralen Erfolgsraten und zu anderen Parametern entstammten der Literatur. Die Analyse wurde aus der Sicht eines Kostenträgers durchgeführt. Als Effektivitätskriterium wurden gewonnene Lebensjahre verwandt.

Im Basisfallszenario ergaben sich für die DCB-Strategie Kosten von 3.604,14 EUR und für die DES-Strategie von 3.309,66 EUR. Über einen 12-Monats-Zeitraum war die Behandlung mittels DCB-Angioplastie weniger kostenintensiv (4.130,38 EUR versus 5.305,30 EUR) und zeigte sich in Bezug auf die gewonnenen Lebensjahre etwas effektiver als die DES-Implantation (0,983 versus 0,976 Jahre). Wurden die Kostendifferenzen zwischen den beiden Therapiestrategien und die damit verbundenen Differenzen in Bezug auf gewonnene Lebensjahre zueinander ins Verhältnis gesetzt, so ergab sich ein inkrementelles Kosteneffektivitätsverhältnis mit negativem Vorzeichen, was auf einen kostensparenden Effekt der DCB-Angioplastie hinwies. Extensive Sensitivitätsanalysen konnten zeigen, dass der Kostenvorteil der DCB-Strategie gegenüber der DES-Strategie auch unter Variation der entscheidenden Modellparameter bestehen blieb. Die Parameter mit dem stärksten Einfluss waren die Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS und Clopidogrel nach DCB Angioplastie (12 Monate anstatt 1 Monat), die Verwendung von generischem Clopidogrel anstatt Plavix® und die Variationen der Materialkosten des DCB-Katheters (minimal 447 EUR, maximal 1.215 EUR).

Die DCB-Angioplastie ist eine kostensparende Therapieoption der BMS-ISR. Die initial höheren Behandlungskosten werden im Verlauf mehr als kompensiert.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Bonaventura, K., Leber, A.W., Sohns, C., Roser, M., Boldt, L.-H., Kleber, F.X., Haverkamp, W., Dorenkamp, M. Cost-effectiveness of paclitaxel-coated balloon angioplasty and paclitaxel-eluting stent implantation for treatment of coronary in-stent restenosis in patients with stable coronary artery disease. *Clinical Research in Cardiology*. 2012; 101:573–584.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Bonaventura, K., Leber, A.W., Sohns, C., Roser, M., Boldt, L.-H., Kleber, F.X., Haverkamp, W., Dorenkamp, M. Cost-effectiveness of paclitaxel-coated balloon angioplasty and paclitaxel-eluting stent implantation for treatment of coronary in-stent restenosis in patients with stable coronary artery disease. *Clinical Research in Cardiology*. 2012; 101:573–584.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Bonaventura, K., Leber, A.W., Sohns, C., Roser, M., Boldt, L.-H., Kleber, F.X., Haverkamp, W., Dorenkamp, M. Cost-effectiveness of paclitaxel-coated balloon angioplasty and paclitaxel-eluting stent implantation for treatment of coronary in-stent restenosis in patients with stable coronary artery disease. *Clinical Research in Cardiology*. 2012; 101:573–584.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Bonaventura, K., Leber, A.W., Sohns, C., Roser, M., Boldt, L.-H., Kleber, F.X., Haverkamp, W., Dorenkamp, M. Cost-effectiveness of paclitaxel-coated balloon angioplasty and paclitaxel-eluting stent implantation for treatment of coronary in-stent restenosis in patients with stable coronary artery disease. *Clinical Research in Cardiology*. 2012; 101:573–584.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Bonaventura, K., Leber, A.W., Sohns, C., Roser, M., Boldt, L.-H., Kleber, F.X., Haverkamp, W., Dorenkamp, M. Cost-effectiveness of paclitaxel-coated balloon angioplasty and paclitaxel-eluting stent implantation for treatment of coronary in-stent restenosis in patients with stable coronary artery disease. *Clinical Research in Cardiology*. 2012; 101:573–584.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Bonaventura, K., Leber, A.W., Sohns, C., Roser, M., Boldt, L.-H., Kleber, F.X., Haverkamp, W., Dorenkamp, M. Cost-effectiveness of paclitaxel-coated balloon angioplasty and paclitaxel-eluting stent implantation for treatment of coronary in-stent restenosis in patients with stable coronary artery disease. *Clinical Research in Cardiology*. 2012; 101:573–584.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Bonaventura, K., Leber, A.W., Sohns, C., Roser, M., Boldt, L.-H., Kleber, F.X., Haverkamp, W., Dorenkamp, M. Cost-effectiveness of paclitaxel-coated balloon angioplasty and paclitaxel-eluting stent implantation for treatment of coronary in-stent restenosis in patients with stable coronary artery disease. *Clinical Research in Cardiology*. 2012; 101:573–584.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Bonaventura, K., Leber, A.W., Sohns, C., Roser, M., Boldt, L.-H., Kleber, F.X., Haverkamp, W., Dorenkamp, M. Cost-effectiveness of paclitaxel-coated balloon angioplasty and paclitaxel-eluting stent implantation for treatment of coronary in-stent restenosis in patients with stable coronary artery disease. *Clinical Research in Cardiology*. 2012; 101:573–584.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Bonaventura, K., Leber, A.W., Sohns, C., Roser, M., Boldt, L.-H., Kleber, F.X., Haverkamp, W., Dorenkamp, M. Cost-effectiveness of paclitaxel-coated balloon angioplasty and paclitaxel-eluting stent implantation for treatment of coronary in-stent restenosis in patients with stable coronary artery disease. *Clinical Research in Cardiology*. 2012; 101:573–584.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Bonaventura, K., Leber, A.W., Sohns, C., Roser, M., Boldt, L.-H., Kleber, F.X., Haverkamp, W., Dorenkamp, M. Cost-effectiveness of paclitaxel-coated balloon angioplasty and paclitaxel-eluting stent implantation for treatment of coronary in-stent restenosis in patients with stable coronary artery disease. *Clinical Research in Cardiology*. 2012; 101:573–584.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Bonaventura, K., Leber, A.W., Sohns, C., Roser, M., Boldt, L.-H., Kleber, F.X., Haverkamp, W., Dorenkamp, M. Cost-effectiveness of paclitaxel-coated balloon angioplasty and paclitaxel-eluting stent implantation for treatment of coronary in-stent restenosis in patients with stable coronary artery disease. *Clinical Research in Cardiology*. 2012; 101:573–584.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Bonaventura, K., Leber, A.W., Sohns, C., Roser, M., Boldt, L.-H., Kleber, F.X., Haverkamp, W., Dorenkamp, M. Cost-effectiveness of paclitaxel-coated balloon angioplasty and paclitaxel-eluting stent implantation for treatment of coronary in-stent restenosis in patients with stable coronary artery disease. *Clinical Research in Cardiology*. 2012; 101:573–584.

### **3.2.3 Potenzielle Kosteneffektivität der kathetergestützten renalen Sympathikusdenervation zur Therapie der resistenten Hypertonie**

Dorenkamp, M., Bonaventura, K., Leber, A.W., Boldt, J., Sohns, C., Boldt, L.-H., Haverkamp, W., Frei, U., Roser, M. Potential lifetime cost-effectiveness of catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *European Heart Journal*. 2013; 34:451–461.

Die arterielle Hypertonie ist ein starker unabhängiger Risikofaktor für kardio- und zerebrovaskuläre Ereignisse.<sup>107,108</sup> Im Regelfall kann die Hypertonie durch eine Kombination aus Lebensstiländerungen und Medikamenten behandelt werden.<sup>109</sup> Ein bestimmter Prozentsatz an Patienten erreicht jedoch trotz optimaler Behandlung nicht die vorgegebenen Therapieziele.<sup>110,111</sup> Bei Patienten mit resistenter Hypertonie konnten aktuelle Studien die Sicherheit und Wirksamkeit der kathetergestützten renalen Sympathikusdenervation (RDN) zeigen.<sup>112-114</sup> Ziel unserer Analyse war die Bewertung der Kosteneffektivität dieses Verfahrens, separat für Männer und Frauen verschiedener Altersstufen. Dazu wurde ein entscheidungsanalytisches Markov-Modell entwickelt, das Kosten, Lebensjahre, QALYs und die inkrementelle Kosteneffektivität (ICER) auswies, um die bestmögliche medikamentöse Therapie (BMT) mit der RDN bei Patienten mit resistenter Hypertonie zu vergleichen. Die potenzielle Laufzeit des Modells war von 30 bis 100 Jahren oder Tod, mit einer Zykluslänge von einem Jahr. Die Wirksamkeit der RDN wurde als Risikoreduktion für Hypertonie-assoziierte Erkrankungen und Tod modelliert. Die Analyse wurde aus Perspektive der Kostenträger durchgeführt. Es wurden sowohl deterministische als auch probabilistische Sensitivitätsanalysen durchgeführt.

Im Vergleich zur BMT konnten durch die RDN bei 60-jährigen Männern und Frauen 0,98 bzw. 0,88 QALYs hinzugewonnen werden. Die zusätzlichen Kosten betragen 2.589 EUR bzw. 2.044 EUR. Die ICER-Werte stiegen mit höherem Lebensalter bei Therapiebeginn an, d.h. die RDN-Therapie erzielte prinzipiell einen größeren Zugewinn an QALYs zu niedrigeren Kosten in jüngeren Altersgruppen. Wurde eine Zahlungsbereitschaft von 35.000 EUR pro QALY zugrunde gelegt, so bestand eine 95%-ige Wahrscheinlichkeit, dass die RDN-Therapie bis zu einem Behandlungsalter von 78 Jahren bei Männern und 76 Jahren bei Frauen kosteneffektiv blieb. Die Kosteneffektivität wurde am meisten durch die Ausprägung des blutdrucksenkenden Effektes der RDN-Therapie, den prozentualen Anteil von Therapieversagern sowie der Höhe der RDN-assoziierten Behandlungskosten beeinflusst.

Die renale Denervation ist eine kosteneffektive Therapieoption für die resistente Hypertonie, insbesondere bei frühzeitiger Behandlung.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Bonaventura, K., Leber, A.W., Boldt, J., Sohns, C., Boldt, L.-H., Haverkamp, W., Frei, U., Roser, M. Potential lifetime cost-effectiveness of catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *European Heart Journal*. 2013; 34:451–461.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Bonaventura, K., Leber, A. W., Boldt, J., Sohns, C., Boldt, L.-H., Haverkamp, W., Frei, U., Roser, M. Potential lifetime cost-effectiveness of catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *European Heart Journal*. 2013; 34:451–461.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Bonaventura, K., Leber, A. W., Boldt, J., Sohns, C., Boldt, L.-H., Haverkamp, W., Frei, U., Roser, M. Potential lifetime cost-effectiveness of catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *European Heart Journal*. 2013; 34:451–461.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Bonaventura, K., Leber, A.W., Boldt, J., Sohns, C., Boldt, L.-H., Haverkamp, W., Frei, U., Roser, M. Potential lifetime cost-effectiveness of catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *European Heart Journal*. 2013; 34:451–461.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Bonaventura, K., Leber, A.W., Boldt, J., Sohns, C., Boldt, L.-H., Haverkamp, W., Frei, U., Roser, M. Potential lifetime cost-effectiveness of catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *European Heart Journal*. 2013; 34:451–461.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Bonaventura, K., Leber, A. W., Boldt, J., Sohns, C., Boldt, L.-H., Haverkamp, W., Frei, U., Roser, M. Potential lifetime cost-effectiveness of catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *European Heart Journal*. 2013; 34:451–461.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Bonaventura, K., Leber, A. W., Boldt, J., Sohns, C., Boldt, L.-H., Haverkamp, W., Frei, U., Roser, M. Potential lifetime cost-effectiveness of catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *European Heart Journal*. 2013; 34:451–461.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Bonaventura, K., Leber, A. W., Boldt, J., Sohns, C., Boldt, L.-H., Haverkamp, W., Frei, U., Roser, M. Potential lifetime cost-effectiveness of catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *European Heart Journal*. 2013; 34:451–461.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Bonaventura, K., Leber, A.W., Boldt, J., Sohns, C., Boldt, L.-H., Haverkamp, W., Frei, U., Roser, M. Potential lifetime cost-effectiveness of catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *European Heart Journal*. 2013; 34:451–461.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Bonaventura, K., Leber, A. W., Boldt, J., Sohns, C., Boldt, L.-H., Haverkamp, W., Frei, U., Roser, M. Potential lifetime cost-effectiveness of catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *European Heart Journal*. 2013; 34:451–461.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Bonaventura, K., Leber, A. W., Boldt, J., Sohns, C., Boldt, L.-H., Haverkamp, W., Frei, U., Roser, M. Potential lifetime cost-effectiveness of catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *European Heart Journal*. 2013; 34:451–461.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Bonaventura, K., Leber, A. W., Boldt, J., Sohns, C., Boldt, L.-H., Haverkamp, W., Frei, U., Roser, M. Potential lifetime cost-effectiveness of catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *European Heart Journal*. 2013; 34:451–461.

Aus Urheberrechtsgründen wird nur die Literaturangabe angezeigt.

Dorenkamp, M., Bonaventura, K., Leber, A. W., Boldt, J., Sohns, C., Boldt, L.-H., Haverkamp, W., Frei, U., Roser, M. Potential lifetime cost-effectiveness of catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *European Heart Journal*. 2013; 34:451–461.

## 4 Diskussion

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit der Evaluation des klinischen Nutzens und der Kosteneffektivität innovativer Verfahren in der kardiovaskulären Medizin. Die einbezogenen Originalarbeiten lassen sich gemäß der Themenstellung zwei Gruppen zuordnen. Die ersten drei Arbeiten untersuchten den klinischen Nutzen und prognostischen Wert von neuartigen diagnostischen Verfahren. Es zeigten sich folgende Resultate:

- Die kontrastmittelverstärkte CT-Untersuchung ist nicht zuverlässig zum Ausschluss von LA-/LAA-Thromben. Im Vergleich zum Goldstandard der TEE besitzt die CT für die gegebene Indikation einen geringeren klinischen Nutzen.
- Bei Herzschrittmacher-Patienten mit erhaltener LV-Pumpfunktion tritt ein Mikrovolt-TWA häufig auf. Die unter atrialer Stimulation gemessenen TWA-Testergebnisse erweisen sich als prognostischer Faktor für das Überleben.
- Die maximale Steigung der invasiv gemessenen ventrikulären APD-Restitutionskurve besitzt keine langfristige prognostische Aussagekraft bei Patienten mit einer ICM oder DCM und hochgradig eingeschränkter LV-Pumpfunktion.

Die zweite thematische Gruppe umfasst drei Originalarbeiten, die innovative diagnostische und therapeutische Verfahren hinsichtlich ihrer Kosteneffektivität analysierten. Ihre wichtigsten Ergebnisse lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Im Vergleich zur invasiven Koronarangiographie ist die nicht-invasive DSCT-Koronarangiographie bis zu einer KHK-Erkrankungswahrscheinlichkeit von <49% kosteneffektiver. Ab einer Erkrankungswahrscheinlichkeit >55% ist die primäre invasive Koronarangiographie gesundheitsökonomisch vorteilhafter.
- Für die Therapie der BMS-ISR stellt die DCB-Angioplastie im Vergleich zur DES-Implantation eine kostensparende Therapieoption dar. Die initial höheren Behandlungskosten werden im Verlauf mehr als relativiert, vor allem durch reduzierte Kosten für die medikamentöse Therapie.
- Die kathetergestützte renale Sympathikusdenervation ist im Vergleich zu einer optimalen medikamentösen Therapie eine kosteneffektive Therapieoption für die resistente Hypertonie. Dies gilt insbesondere bei frühzeitiger Behandlung.

Die erste Arbeit zur Bewertung des klinischen Nutzens verglich die kontrastmittelverstärkte CT mit dem Goldstandard der TEE zum Ausschluss von LA-/LAA-Thromben vor Durchführung einer PVI (Originalarbeit 1). Der sichere Ausschluss von Thromben hängt entscheidend von der diagnostischen Qualität des verwendeten bildgebenden Verfahrens ab. Der Nachweis von Thromben stellt einen gut belegten Surrogatendpunkt für klinisch relevante Ereignisse (thromboembolische Komplikationen, Mortalität) dar.<sup>82</sup> Im Gegensatz zum semiinvasiven Charakter der TEE ist die CT eine nicht-invasive Methode. Die Visualisierung der kardialen Anatomie gelingt in hervorragender Weise anhand hochauflösender isovolumetrischer Datensätze, welche auch zu Navigationszwecken während einer PVI-Prozedur genutzt werden können. Klinisch wäre es von großem Nutzen, wenn anhand dieser CT-Datensätze auch intrakavitäre Thromben ausgeschlossen werden könnten, um so die TEE-Untersuchung vermeiden zu können. Thromben stellen sich im kontrastmittelverstärkten CT als Füllungsdefekt dar. Allerdings kann es, insbesondere bei Patienten mit Vorhofflimmern, aufgrund einer unvollständigen Mischung von Blut und Kontrastmittel zu Füllungsdefekten kommen, die sich wie falsch-positive Thrombus-Befunde präsentieren können.<sup>115,116</sup> Es liegen mehrere kleinere Studien vor, die den Nutzen der kontrastmittelverstärkten CT zum Thromben-Ausschluss vor Durchführung einer PVI bei Patienten mit Vorhofflimmern untersucht haben.<sup>115,117-120</sup> Die berichteten Ergebnisse zur diagnostischen Qualität der CT-Untersuchung sind uneinheitlich und teilweise widersprüchlich. Ein Teil der Widersprüche ist erklärbar durch unterschiedliche diagnostische Kriterien für das Vorhandensein eines Thrombus. Einige Studien untersuchten nur den LAA, andere wiederum bezogen auch das Auftreten von spontanem Echokontrast mit ein.<sup>118-120</sup> Übereinstimmend zeigten sich in allen Studien hohe negativ prädiktive Werte (96-100%) bei allerdings niedrigen positiv prädiktiven Werten (7-31%), d.h. bei positiven CT-Befunden bestand nur eine geringe Wahrscheinlichkeit, dass tatsächlich ein Thrombus vorhanden war. Die Verwendung eines 2-Phasen-CT-Protokolls könnte die diagnostische Genauigkeit signifikant erhöhen.<sup>121</sup> Hierbei wird zusätzlich zur Bildakquisition in einer frühen Kontrastmittel-Phase nach etwa 30 Sekunden eine zweite Aufnahme angefertigt. Mit Hilfe dieser erweiterten Bildinformation gelingt eine Differenzierung eines Füllungsdefektes (Thrombus versus Zirkulationsstörung) wesentlich besser als bei einem herkömmlichen 1-Phasen-Protokoll.<sup>121</sup> Das derzeit noch experimentelle 2-Phasen-Protokoll war nicht Teil der vorliegenden Arbeit (Originalarbeit 1), weil wir die diagnostische Genauigkeit einer routinemäßig durchgeführten CT-Untersuchung evaluieren wollten. Das verwendete CT-Protokoll entsprach daher einem Standard-Protokoll zur Darstellung der linksatrialen Anatomie und der Pulmonalvenen. Da mittels CT kein sicherer Ausschluss von LA-/LAA-Thromben gelingt, darf eine PVI allein auf Grundlage eines negativen CT-Befundes nicht

durchgeführt werden. Für die untersuchte Indikation hat die kontrastmittelverstärkte CT einen geringeren klinischen Nutzen als die TEE und kann diese daher derzeit nicht ersetzen.

Die Originalarbeiten 2 und 3 befassten sich mit der Diagnostik zur Risikostratifizierung des plötzlichen Herztodes. In entwickelten Ländern trägt der plötzliche Herztod signifikant zur kardiovaskulären Mortalität bei.<sup>122</sup> Hauptursachen für den plötzlichen Herztod sind ventrikuläre Tachykardien und Kammerflimmern. Die Identifizierung von Hochrisiko-Patienten, die von einer primärpräventiven Implantation eines ICD profitieren würden, stellt eine große Herausforderung in der kardiovaskulären Medizin dar. Gegenwärtig beruht die Risikostratifizierung hauptsächlich auf der Bestimmung der LV-Pumpfunktion.<sup>123</sup> Dieser Parameter ist als alleiniger Prädiktor für einen plötzlichen Herztod allerdings nicht optimal, da er eine zu geringe Sensitivität und Spezifität besitzt.<sup>124</sup> Angesichts der hohen Kosten der ICD-Therapie besteht nicht nur aus medizinischer, sondern auch aus ökonomischer Sicht ein erheblicher Bedarf an neuen prognostischen Markern für das Auftreten von ventrikulären Tachyarrhythmien.<sup>125</sup> Methoden zur Ermittlung des arrhythmogenen Risikos umfassen u. a. das Signalmittelungs-EKG, die Bestimmung der Herzfrequenzvariabilität, die Baroreflex-Sensitivität und die programmierte Ventrikelstimulation im Rahmen einer invasiven elektrophysiologischen Untersuchung.<sup>126</sup> Wir untersuchten den klinischen Nutzen und die prognostische Wertigkeit der nicht-invasiven Mikrovolt-TWA-Untersuchung (Originalarbeit 2) sowie der invasiv bestimmten maximalen Steigung der elektrischen Restitutionskurve (Originalarbeit 3). Beide Verfahren wurden in gut definierten Patientenkollektiven jeweils im Langzeitverlauf evaluiert. Als Endpunkte wurden Mortalität (Originalarbeit 2) bzw. eine Kombination aus Mortalität und/oder appropriaten ICD-Schocks definiert (Originalarbeit 3).

Der Nutzen der Mikrovolt-TWA-Bestimmung als Risikoprädiktor für den plötzlichen Herztod ist am besten belegt für Patienten mit einem durchgemachten Myokardinfarkt und einer hochgradig eingeschränkten LV-Pumpfunktion.<sup>127</sup> Mehrere Studien konnten zeigen, dass in dieser Patientengruppe durch Einsatz der Mikrovolt-TWA-Bestimmung die Therapieeffizienz der primärprophylaktischen ICD-Implantation verbessert werden konnte.<sup>88-90</sup> Insbesondere der hohe negativ prädiktive Wert eines negativen TWA-Testergebnisses kann die Entscheidungsfindung hinsichtlich einer ICD-Implantation unterstützen. Der positiv prädiktive Wert eines nicht-negativen Testergebnisses ist jedoch relativ niedrig.<sup>128,129</sup> Bei Patienten mit erhaltener Pumpfunktion ist der Stellenwert der TWA-Testung weitaus weniger validiert. Zwei Studien konnten zeigen, dass bei diesen Patienten ein positives TWA-Testergebnis prädiktiv für die allgemeine Mortalität und das Auftreten von ventrikulären Arrhythmien ist, auch wenn die Ereignisrate deutlich geringer ist als bei Patienten mit einer hochgradig eingeschränkten LV-Pumpfunktion.<sup>130-132</sup> Bei Patienten mit erhaltener LV-Funktion und implantiertem

Herzschrittmacher ist es naheliegend, die zur Messung eines Mikrovolt-TWA notwendige HF-Erhöhung durch eine temporäre Umprogrammierung des Gerätes herbeizuführen. Frühere Untersuchungen fanden ein hohes Maß an Übereinstimmung zwischen TWA-Testergebnissen, die während körperlicher Belastung aufgezeichnet wurden und denjenigen, die unter atrialer Stimulation zustande gekommen waren.<sup>133</sup> Diese Übereinstimmung lässt sich auf die Tatsache zurückführen, dass während atrialer Stimulation mit intrinsischer Überleitung auf die Ventrikel nahezu physiologische Verhältnisse herrschen in Bezug auf die ventrikuläre Depolarisation und Repolarisation. Bei atrioventrikulären Blockierungen oder bei Vorhoffrhythmusstörungen (z.B. Vorhofflimmern) kann die ventrikuläre Stimulation eine Alternative darstellen. In Einklang mit unseren Ergebnissen zeigte eine kleinere Studie nur eine geringe Übereinstimmung zwischen den TWA-Testresultaten während atrialer und ventrikulärer Stimulation.<sup>134</sup> Besonders hervorzuheben ist unser Befund, dass nur die unter atrialer Stimulation erhobenen TWA-Testergebnisse prognostisch relevant sind. Die Durchführung einer TWA-Testung unter ventrikulärer Stimulation ist demnach zwar technisch möglich, aber die prognostische Information geht verloren. Sämtliche Patienten unserer Studie besaßen keine Indikation für eine ICD-Implantation. Auch wenn das Risiko für einen plötzlichen Herztod bei ihnen höher war als bei Patienten ohne strukturelle Herzerkrankung, so waren die Ereignisraten (Mortalität, Rhythmusereignisse) dennoch vergleichsweise niedrig. Da unsere Studie relativ klein war, sind weitere Studien notwendig, um den Stellenwert und den klinischen Nutzen der TWA-Testung bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung und erhaltener LV-Pumpfunktion zu beurteilen.

Das andere von uns evaluierte Verfahren zur Risikostratifizierung für den plötzlichen Herztod war die Bestimmung der maximalen Anstiegssteilheit der ventrikulären APD-Restitutionskurve bei Patienten mit hochgradig eingeschränkter LV-Funktion (Originalarbeit 3). In tierexperimentellen Studien und Computersimulationen konnte ein direkter pathophysiologischer Zusammenhang zwischen der ventrikulären Restitutionskinetik und dem Auftreten von Herzrhythmusstörungen hergestellt werden.<sup>94</sup> Restitutionskurven mit einem steilen Anstieg ( $\geq 1$ ) gingen mit elektrischer Instabilität und malignen Kammerarrhythmien einher, flachere Kurven (Steilheit  $< 1$ ) hingegen nicht.<sup>135,136</sup> Der proarrhythmische Effekt einer steilen Restitutionskurve wird möglicherweise über die Verstärkung eines elektrischen Alternans vermittelt (messbar entweder als APD-Alternans oder als Mikrovolt-TWA).<sup>137</sup> Die verfügbaren klinischen Studien, welche die elektrische Restitutionskinetik im Menschen untersucht haben, zeigen widersprüchliche Ergebnisse. Eine Studie ergab, dass steile Restitutionskurven bei Patienten mit struktureller Herzerkrankung signifikant häufiger mit dem Auftreten eines APD-Alternans verbunden sind als bei Herzgesunden.<sup>138</sup> In einer anderen Untersuchung hingegen gab es zwischen

Patienten mit eingeschränkter LV-Funktion (LV-Ejektionsfraktion  $\leq 40\%$ ) und Kontrollpatienten mit normaler LV-Pumpfunktion keinen Unterschied in der Steilheit der Restitutionskurven, und es konnte über einen Beobachtungszeitraum von  $2,3 \pm 1,3$  Jahren keine prognostische Relevanz einer steilen Restitutionskurve ( $\geq 1$ ) nachgewiesen werden.<sup>139</sup> Unsere Ergebnisse bestätigen diese Befunde für einen wesentlich längeren Beobachtungszeitraum ( $6,1 \pm 3,0$  Jahre). Zudem waren in unserer Arbeit erstmals zwei zusätzliche Extrastimuli ( $S_3$  und  $S_4$ ) Teil des Stimulationsprotokolls, und es wurde eine signifikante Anzahl von Patienten mit DCM ( $n = 42$ ) eingeschlossen. In einer kleineren Studie an 10 Patienten korrelierten steilere Anstiege der Restitutionskurve mit der Induzierbarkeit anhaltender ventrikulärer Tachyarrhythmien während programmierter Ventrikelstimulation.<sup>140</sup> In Übereinstimmung mit einer anderen Studie konnten wir eine solche Korrelation nicht beobachten.<sup>139</sup> Bei der Interpretation der Ergebnisse sollte man sich vor Augen halten, dass die Anstiegssteilheit der Restitutionskurve Ausdruck eines komplexen Zusammenspiels verschiedener Klassen von Ionenkanälen ist, und dass die Restitutionskinetik nur Teil eines vielschichtigen Prozesses der Arrhythmogenese ist.<sup>137</sup> Dies erklärt möglicherweise, warum die Anstiegssteilheit der ventrikulären Restitutionskurve keinen prognostischen Wert besitzt. Auch die zusätzlich untersuchten Parameter (APD und ERP/APD-Quotient) zeigten sich ohne prognostische Aussagekraft. Der Umstand, dass ein etablierter prognostischer Risikofaktor, nämlich die Induzierbarkeit ventrikulärer Arrhythmien während programmierter Kammerstimulation, in der Studienpopulation bestätigt werden konnte, unterstreicht die Validität unserer Ergebnisse.

Die erste der drei Kosteneffektivitätsanalysen untersuchte die nicht-invasive DSCT-Koronarangiographie im Vergleich zur invasiven Koronarangiographie bei der KHK-Diagnostik (Originalarbeit 4). Erstmals evaluierte diese Arbeit die Kosteneffektivität eines CT-Systems der neuesten Gerätegeneration auf Basis direkter Kosten (s. Kap. 2.2). Die letzten Jahre der kardiovaskulären CT-Bildgebung waren gekennzeichnet von sprunghaften technischen Weiterentwicklungen.<sup>13,96,97</sup> Allerdings sind moderne und leistungsstarke CT-Geräte häufig mit hohen Investitions- und Betriebskosten verbunden. Zur Ermittlung der Kosteneffektivität führten wir daher eine detaillierte Kostenanalyse durch. Die Ergebnisse zeigen, dass die direkten Kosten der invasiven Koronarangiographie (317,75 EUR) die Kosten der DSCT-Koronarangiographie (96,50 EUR) um mehr als das Dreifache übersteigen, hauptsächlich wegen höherer Personalkosten und Kosten für medizinisches Verbrauchsmaterial. In anderen Studien wurde dieser Quotient noch höher veranschlagt ( $>9$ ), jedoch auf Grundlage differenter und teilweise inkonsistenter Methoden zur Kostenermittlung.<sup>98,99</sup> Insbesondere durch die Vermischung von Entgelten für Krankenhausleistungen mit direkten Kosten resultierten in diesen Studien überproportional

hohe Kosten für die invasive Koronarangiographie.<sup>99</sup> Die diagnostische Genauigkeit der DSCT-Koronarangiographie zeigte sich vergleichbar zu anderen DSCT-Studien und als etwas besser im Vergleich zur 64-Zeilen-CT-Koronarangiographie.<sup>141-143</sup> Frühere Analysen konnten zeigen, dass die KHK-Prätestwahrscheinlichkeit die diagnostische Genauigkeit der CT-Koronarangiographie beeinflusst.<sup>144</sup> Angaben zur diagnostischen Genauigkeit, die aus Populationen mit einer hohen Prätestwahrscheinlichkeit stammen ( $\geq 80\%$ ), dürfen daher nicht ohne Weiteres auf Populationen mit mittleren (21-79%) oder niedrigen ( $\leq 20\%$ ) KHK-Prätestwahrscheinlichkeiten extrapoliert werden.<sup>144</sup> Gemäß aktueller Empfehlungen soll eine CT-Koronarangiographie prinzipiell nur bei Patienten mit einer mittleren KHK-Prätestwahrscheinlichkeit durchgeführt werden.<sup>13</sup> Aus diesen Gründen stammten die Angaben zur diagnostischen Genauigkeit der DSCT-Koronarangiographie aus einer Studienpopulation mit mittlerer KHK-Prätestwahrscheinlichkeit.<sup>143</sup> Die Ergebnisse unserer Kosteneffektivitätsanalyse zeigen, dass in einem Bereich relativ niedriger Erkrankungswahrscheinlichkeit ( $< 40\%$ ) die DSCT-Koronarangiographie kosteneffektiver als die invasive Koronarangiographie ist. Gemäß der mathematischen Modellierung erhöht sich mit steigender KHK-Prävalenz die Zahl an CT-Fehldiagnosen und das Kosteneffektivitätsverhältnis der DSCT wird ungünstiger. Ab einem Schwellenwert von  $> 55\%$  KHK-Prätestwahrscheinlichkeit ist die invasive Koronarangiographie kosteneffektiver als die DSCT-Koronarangiographie. Dieser Schwellenwert ist geringer als in anderen Studien ( $> 60\%$  bzw.  $86\%$ ), deckt sich aber mit den gegenwärtigen Empfehlungen des britischen National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE).<sup>98,99,145</sup> Unseren Ergebnissen zufolge kann die DSCT-Koronarangiographie ein kosteneffektives Verfahren zur Diagnose einer KHK sein. Zentrale Voraussetzung ist eine korrekte Auswahl der Patienten unter Einbeziehung der KHK-Erkrankungswahrscheinlichkeit.

Die nächste Analyse (Originalarbeit 5) untersuchte erstmalig die Kosteneffektivität der Therapie einer BMS-ISR mittels DCB-Angioplastie. Als Vergleichsstandard diente die Implantation eines DES. Die Modellannahmen gingen sowohl beim DCB als auch beim DES von einer Paclitaxel-Beschichtung aus. Über ein weites Spektrum klinisch plausibler Szenarien war die DCB-Angioplastie mit geringeren Kosten und einer gering verbesserten Lebenserwartung assoziiert. Die DCB-Angioplastie repräsentiert damit den seltenen Idealfall eines innovativen medizinischen Verfahrens, welches dem bisherigen Standard überlegen und zugleich kostengünstiger als dieser ist (s. Kap. 2.3 und Abb. 1). Der Vorteil der DCB gegenüber der DES-Strategie in Bezug auf den klinischen Nutzen (gewonnene Lebensjahre) war jedoch gering und sollte nicht überbewertet werden. Weil die DCB-Angioplastie durchgängig kostengünstiger als die DES-Implantation war, führte dies dennoch zu Kosteneffektivitätsquotienten mit negativem Vorzeichen. Der Wert eines Quotienten mit

negativem Vorzeichen ist schwierig zu interpretieren und seine Höhe ist wenig aussagekräftig. In Übereinstimmung mit der gängigen Praxis fokussiert sich in einer solchen Konstellation die Diskussion auf Kosteneinsparungen anstatt auf die Kosteneffektivität.<sup>146,147</sup> Mit Hilfe einer univariaten deterministischen Sensitivitätsanalyse wurde der Einfluss verschiedener Parameteränderungen auf das Ausmaß der Kosteneinsparungen untersucht (s. Kap. 2.4). Der Parameter mit dem diesbezüglich größten Einfluss war die Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung mit ASS und Clopidogrel. Diese Medikamente sollten nach einer DCB-Angioplastie zur Therapie einer BMS-ISR für mindestens einen Monat und nach Implantation eines DES für zwölf Monate gegeben werden.<sup>148</sup> Wurde die Dauer der dualen Thrombozytenaggregationshemmung sowohl in der DCB- als auch in der DES-Gruppe mit zwölf Monaten simuliert, so fiel der Kostenvorteil der DCB-Angioplastie zwar deutlich geringer aus, blieb aber im Prinzip bestehen. Die durch die duale Plättchenhemmung induzierten Mehrkosten sind maßgeblich dem Clopidogrel zuzuschreiben, da der Einsatz von generischem Clopidogrel anstelle des Originalpräparats (Plavix<sup>®</sup> oder Iscover<sup>®</sup>) den zweitstärksten Effekt auf die Höhe des Kostenvorteils der DCB-Angioplastie hatte. Der kostensparende Effekt der DCB-Angioplastie beruht daher hauptsächlich auf einer reduzierten Inanspruchnahme einer medikamentösen Begleittherapie in Form des Clopidogrels. Ein einfacher Vergleich der Prozedurkosten zwischen der DCB-Angioplastie (3.604,14 EUR) und der DES-Implantation (3.309,66 EUR) hätte fälschlicherweise zu der Schlussfolgerung geführt, dass die DCB-Strategie kostenintensiver ist (s. Kap. 2.2). Unsere Studie zeigt, dass die Bewertung eines innovativen Verfahrens zwingend mögliche Folgekosten oder deren Vermeidung einbeziehen muss.

Die letzte in die vorliegende Habilitationsschrift eingegangene Studie analysierte die potenzielle Kosteneffektivität der Sympathikusdenervation (RDN) zur Therapie der resistenten Hypertonie (Originalarbeit 6). Diese Arbeit stellt eine umfassende Analyse dar, in der ein breites Spektrum an gesundheitsökonomischen Methoden zum Einsatz kommt (s. Kap. 2.1 bis 2.5). Die Therapie der arteriellen Hypertonie zielt auf eine Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität ab.<sup>109</sup> Der mögliche ökonomische Vorteil eines blutdrucksenkenden Verfahrens resultiert hauptsächlich aus der Vermeidung von Folgekosten, welche durch akute Ereignisse (z.B. Myokardinfarkt, Schlaganfall) oder chronische Krankheitszustände (z.B. Herzinsuffizienz, terminale Niereninsuffizienz) verursacht werden. Unsere Ergebnisse zeigen, dass die RDN-Therapie ein kosteneffektiver Ansatz zur Behandlung der resistenten Hypertonie ist. In unserem Modell war die renale Denervierung in einem jüngeren Lebensalter grundsätzlich kosteneffektiver als in einem höheren Lebensalter. Je länger die durchschnittlich verbleibende Lebenszeit nach Durchführung der RDN-Prozedur ist, desto höher kann die Summe der vermiedenen

Folgekosten sein, und desto mehr QALYs können durch die reduzierte Inzidenz hypertoniebedingter Erkrankungen und Todesfälle hinzugewonnen werden. Wurde eine Zahlungsbereitschaft von 35.000 EUR pro QALY zugrunde gelegt, so blieb die RDN-Therapie mit einer 95%-igen Wahrscheinlichkeit bis zu einem Behandlungsalter von 78 Jahren bei Männern und 76 Jahren bei Frauen kosteneffektiv. Wird die maximale Schwelle der Zahlungsbereitschaft angehoben, so kann das Verfahren auch in höheren Altersgruppen (>80 Jahre) noch kosteneffektiv sein.<sup>149</sup> Der klinische Nutzen der RDN-Therapie wurde hauptsächlich durch das Symplicity-Studienprogramm dokumentiert.<sup>112-114</sup> 36 Monate nach der Denervierung zeigten Teilnehmer der Symplicity HTN-1 Studie eine mittlere Senkung des systolischen Blutdrucks um 33 mmHg (Praxismessung).<sup>150</sup> Im Sinne einer konservativen Annahme ging das Basisfallszenario unserer Studie von einer Blutdrucksenkung von -20 mmHg aus. In alternativen Szenarien wurde der blutdrucksenkende Effekt der RDN-Therapie verstärkt (-30 mmHg) bzw. abgeschwächt (-10 mmHg), was die Kosteneffektivität des Verfahrens jeweils verbesserte bzw. reduzierte. Die Kostenbestimmung wurde aus der Perspektive eines deutschen Kostenträgers durchgeführt (GKV, soziale Pflegeversicherung), d. h. es wurden nur erstattungsfähige Kosten einbezogen. Häufig notwendige Zuzahlungen von Versicherten (z. B. für Langzeitpflege nach einem Schlaganfall) wurden nicht berücksichtigt, so dass die durch die RDN-Therapie eingesparten Folgekosten eher unterschätzt sind, was den konservativen Charakter unserer Analyse unterstreicht. Neben der RDN-Therapie beinhalten die Therapieoptionen bei resistenter Hypertonie die Aktivierung von Karotis-Barorezeptoren.<sup>151</sup> Eine kürzlich erschienene Studie konnte zeigen, dass die Barorezeptoraktivierung in einer simulierten US-amerikanischen Kohorte von 50-Jährigen eine kosteneffektive Therapie ist (ca. 52.000 EUR pro QALY).<sup>152</sup> Ein direkter Vergleich mit unseren Ergebnissen ist nicht möglich, weil sich Modellierung und Datengrundlage zu stark unterscheiden. Anstelle von älteren US-amerikanischen Daten (Framingham-Risikoformel) verwendeten wir für unsere Modellerstellung ausschließlich deutsche oder, falls diese nicht vorhanden waren, nordeuropäische Daten. Diese Vorgehensweise verhindert Verzerrungen, die durch geographische Unterschiede und zeitliche Distanz entstehen können.<sup>153</sup> Die Ergebnisse der Analyse sind mit der Einschränkung verbunden, dass es bislang noch keine klinischen Daten gibt, die eine Reduktion von patientenrelevanten Endpunkten (Morbidität, Mortalität) durch die RDN-Therapie gezeigt haben. Weiterhin berücksichtigte unser Modell nicht alle hypertonieassoziierten Erkrankungen (z. B. periphere arterielle Verschlusskrankheit oder hypertensive Retinopathie). Wo immer jedoch Annahmen bezüglich Kosten oder Nutzen weggelassen wurden, war dies zu Gunsten der medikamentös behandelten Vergleichsgruppe, so dass unser Modell eine konservative Abschätzung der potenziellen Kosteneffektivität der RDN-Therapie liefert.

## 5 Zusammenfassung

Begrenzte Ressourcen und kontinuierlich steigende Ausgaben bringen die Gesundheitssysteme vieler Länder an die Grenzen ihrer Leistungsfähigkeit und führen zu einer zunehmenden Bedeutung von Nutzen- und Wirtschaftlichkeitsaspekten. Herz-Kreislaufkrankungen nehmen eine überragende Rolle ein, da ihre Diagnostik und Therapie die höchsten Kosten unter allen Krankheitsgruppen verursachen. Neben dem demographischen Wandel und einer damit einhergehenden Zunahme von Herz-Kreislaufkrankungen wird im medizinisch-technischen Fortschritt ein weiterer bedeutsamer Faktor für den Anstieg der Gesundheitsausgaben gesehen. Ziel der vorliegenden Habilitationsschrift ist es, anhand ausgewählter innovativer Verfahren der kardiovaskulären Medizin die Anwendung von Kernprinzipien zur Beurteilung des klinischen Nutzens (Originalarbeiten 1-3) und der Kosteneffektivität (Originalarbeiten 4-6) darzustellen.

Die erste Studie analysierte in einem Kollektiv von 329 Patienten mit Vorhofflimmern die diagnostische Genauigkeit einer kontrastmittelverstärkten 64-Zeilen-CT-Untersuchung zur Detektion von Vorhoffthromben (Originalarbeit 1). Im Vergleich zum Goldstandard der TEE betrug Sensitivität, Spezifität, positiv und negativ prädiktiver Wert (95%-Konfidenzintervall) der CT-Diagnostik 29% (3-70%), 98% (95-98%), 20% (5-55%) und 98% (96-99%). Ein zuverlässiger Ausschluss von Thromben mittels CT gelingt nicht. Für die untersuchte Indikation hat die kontrastmittelverstärkte CT damit einen geringeren klinischen Nutzen als die TEE und kann diese daher derzeit nicht ersetzen. Die nächste Arbeit befasste sich mit dem prognostischen Wert der Mikrovolt-TWA-Untersuchung bei Herzschrittmacher-Patienten mit struktureller Herzerkrankung und erhaltener LV-Pumpfunktion (Originalarbeit 2). Während eines mittleren Beobachtungszeitraums von  $5,9 \pm 1,9$  Jahren erwiesen sich die unter atrialer Stimulation gemessenen TWA-Testergebnisse als prognostischer Faktor für das Überleben ( $p = 0,028$ ). Die während ventrikulärer Schrittmacherstimulation erhobenen TWA-Resultate stimmten nur mäßig mit denen während atrialer Stimulation überein (62% Konkordanz;  $\kappa = 0,22$ ) und besaßen keinen prognostischen Wert ( $p = 0,722$ ). Die dritte Arbeit untersuchte die langfristige prognostische Aussagekraft der invasiv bestimmten maximalen Steigung der elektrischen Restitutionskurve bei Patienten mit ischämischer oder dilatativer Kardiomyopathie und hochgradig eingeschränkter LV-Pumpfunktion (Originalarbeit 3). Als Endpunkt wurde eine Kombination aus Mortalität und/oder adäquater ICD-Schockabgabe definiert. Über einen Beobachtungszeitraum von  $6,1 \pm 3,0$  Jahren konnte keine prognostische Relevanz einer steilen Restitutionskurve (Steigung  $\geq 1$ ) nachgewiesen werden, wohingegen sich ein etablierter Risikomarker (Induzierbarkeit von ventrikulären

Tachyarrhythmien in der programmierten Ventrikelstimulation) als prädiktiv in Bezug auf den kombinierten Endpunkt erwies ( $p = 0,006$ ). Die maximale Anstiegssteilheit der Restitutionskurve konnte keinen klinischen Nutzen als prognostischer Parameter zeigen.

In der ersten Kosteneffektivitätsanalyse wurde die nicht-invasive Koronarangiographie mittels Dual-Source-CT (DSCT) mit der konventionellen invasiven Koronarangiographie bei der KHK-Diagnostik verglichen (Originalarbeit 4). Die direkten Kosten wurden durch eine detaillierte Analyse aller eingesetzten Ressourcen ermittelt und summierten sich auf 98,60 EUR für die DSCT und auf 317,75 EUR für die invasive Koronarangiographie. Die DSCT-Koronarangiographie erwies sich im Bereich einer niedrigen bis mittleren KHK-Prättestwahrscheinlichkeit als das kosteneffektivere der beiden Verfahren. Ab einem Schwellenwert  $>55\%$  Erkrankungswahrscheinlichkeit war die invasive Koronarangiographie kosteneffektiver als die DSCT-Diagnostik. Die nächste Arbeit analysierte die Kosteneffektivität der Therapie einer In-Stent-Stenose (BMS) mittels Angioplastie mit einem Paclitaxel-beschichteten Ballon (DCB) (Originalarbeit 5). Als Vergleichsstandard diente die Implantation eines Paclitaxel-beschichteten DES. Im Basisfallszenario summierten sich die Prozedurkosten für die DCB-Strategie auf 3.604,14 EUR und für die DES-Strategie auf 3.309,66 EUR. Über einen Zeithorizont von 12 Monaten zeigte sich die Behandlung mittels DCB-Angioplastie weniger kostenintensiv (4.130,38 EUR versus 5.305,30 EUR) und war in Bezug auf die gewonnenen Lebensjahre etwas effektiver als die DES-Implantation (0,983 versus 0,976 Jahre). Die DCB-Angioplastie stellt im Vergleich zur DES-Implantation eine kostensparende Therapieoption der In-Stent-Stenose dar, da die initial höheren Therapiekosten im Verlauf mehr als aufgewogen werden. In der letzten Arbeit wurde die Kosteneffektivität der kathetergestützten renalen Sympathikusdenervation (RDN) zur Therapie der resistenten Hypertonie untersucht (Originalarbeit 6). Im Vergleich zu einer bestmöglichen medikamentösen Therapie konnten durch die RDN bei 60-jährigen Männern und Frauen 0,98 bzw. 0,88 QALYs hinzugewonnen werden. Die zusätzlichen Kosten betragen 2.589 EUR bzw. 2.044 EUR. Prinzipiell erzielte die RDN-Therapie einen größeren Zugewinn an QALYs zu niedrigeren Kosten in jüngeren Altersgruppen. Wurde eine Zahlungsbereitschaft von 35.000 EUR pro QALY zugrunde gelegt, so blieb die RDN-Therapie mit einer 95%-igen Wahrscheinlichkeit bis zu einem Behandlungsalter von 78 Jahren bei Männern und 76 Jahren bei Frauen kosteneffektiv. Die Kosteneffektivität wurde am meisten durch die Ausprägung des blutdrucksenkenden Effektes der RDN-Therapie, den prozentualen Anteil von Therapieversagern sowie der Höhe der RDN-assoziierten Behandlungskosten beeinflusst. Potenziell ist die RDN-Therapie eine kosteneffektive Behandlungsoption für die resistente Hypertonie, insbesondere bei frühzeitiger Behandlung.

## 6 Liste der einbezogenen Originalarbeiten

1. **Dorenkamp, M.**, Sohns, C., Vollmann, D., Lühje, L., Seegers, J., Wachter, R., Puls, M., Staab, W., Lotz, J., Zabel, M. Detection of left atrial thrombus during routine diagnostic work-up prior to pulmonary vein isolation for atrial fibrillation: role of transesophageal echocardiography and multidetector computed tomography. *International Journal of Cardiology*. 2013; 163:26–33.
2. **Dorenkamp, M.**, Breitwieser, C., Morguet, A.J., Seegers, J., Behrens, S., Zabel, M. T-wave alternans testing in pacemaker patients: comparison of pacing modes and long-term prognostic relevance. *Pacing and Clinical Electrophysiology*. 2011; 34:1054–1062.
3. **Dorenkamp, M.**, Morguet, A.J., Sticherling, C., Behrens, S., Zabel, M. Long-term prognostic value of restitution slope in patients with ischemic and dilated cardiomyopathies. *PLoS One*. 2013; 8:e54768.
4. **Dorenkamp, M.**, Bonaventura, K., Sohns, C., Becker, C.R., Leber, A.W. Direct costs and cost-effectiveness of dual-source computed tomography and invasive coronary angiography in patients with an intermediate pretest likelihood for coronary artery disease. *Heart*. 2012; 98:460–467.
5. Bonaventura, K., Leber, A.W., Sohns, C., Roser, M., Boldt, L.-H., Kleber, F.X., Haverkamp, W., **Dorenkamp, M.** Cost-effectiveness of paclitaxel-coated balloon angioplasty and paclitaxel-eluting stent implantation for treatment of coronary in-stent restenosis in patients with stable coronary artery disease. *Clinical Research in Cardiology*. 2012; 101:573–584.
6. **Dorenkamp, M.**, Bonaventura, K., Leber, A.W., Boldt, J., Sohns, C., Boldt, L.-H., Haverkamp, W., Frei, U., Roser, M. Potential lifetime cost-effectiveness of catheter-based renal sympathetic denervation in patients with resistant hypertension. *European Heart Journal*. 2013; 34:451–461.

## 7 Literaturangaben

1. Cohen, D. J., Reynolds, M. R. Interpreting the results of cost-effectiveness studies. *J Am Coll Cardiol.* 2008; 52:2119–2126.
2. OECD. Gesundheitsausgaben. In: *Die OECD in Zahlen und Fakten 2011-2012: Wirtschaft, Umwelt, Gesellschaft.* Paris: OECD Publishing, 2012:282–283.
3. Mongan, J. J., Ferris, T. G., Lee, T. H. Options for slowing the growth of health care costs. *N Engl J Med.* 2008; 358:1509–1514.
4. Bodenheimer, T. High and rising health care costs. Part 2: technologic innovation. *Ann Intern Med.* 2005; 142:932–937.
5. Cutler, D. M., Rosen, A. B., Vijan, S. The value of medical spending in the United States, 1960–2000. *N Engl J Med.* 2006; 355:920–927.
6. Goldman, D. P., Shang, B., Bhattacharya, J., Garber, A. M., Hurd, M., Joyce, G. F., Lakdawalla, D. N., Panis, C., Shekelle, P. G. Consequences of health trends and medical innovation for the future elderly. *Health Affairs.* 2005; 24:R5–R17.
7. Go, A. S., Mozaffarian, D., Roger, V. L., Benjamin, E. J., Berry, J. D., Borden, W. B., Bravata, D. M., Dai, S., Ford, E. S., Fox, C. S., Franco, S., Fullerton, H. J., Gillespie, C., Hailpern, S. M., Heit, J. A., Howard, V. J., Huffman, M. D., Kissela, B. M., Kittner, S. J., Lackland, D. T., Lichtman, J. H., Lisabeth, L. D., Magid, D., Marcus, G. M., Marelli, A., Matchar, D. B., McGuire, D. K., Mohler, E. R., Moy, C. S., Mussolino, M. E., Nichol, G., Paynter, N. P., Schreiner, P. J., Sorlie, P. D., Stein, J., Turan, T. N., Virani, S. S., Wong, N. D., Woo, D., Turner, M. B.; American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Executive summary: heart disease and stroke statistics--2013 update: a report from the American Heart Association. *Circulation.* 2013; 127:143–152.
8. Tardif, J. C. Coronary artery disease in 2010. *Eur Heart J Suppl.* 2010; 12 (Suppl C):C2–C10.
9. Leal, J., Luengo-Fernández, R., Gray, A., Petersen, S., Rayner, M. Economic burden of cardiovascular diseases in the enlarged European Union. *Eur Heart J.* 2006; 27:1610–1619.
10. Allender, S., Scarborough, P., Peto, V., Rayner, M. *European cardiovascular disease statistics 2008.* 3. Auflage. Oxford: European Heart Network, 2008.
11. Statistisches Bundesamt. *Fachserie 12 Reihe 7.2. Gesundheit – Krankheitskosten.* Wiesbaden: Statistisches Bundesamt, 2010.
12. Nabel, E. G., Braunwald, E. A tale of coronary artery disease and myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2012; 366:54–63.

13. Hendel, R.C., Patel, M.R., Kramer, C.M., Poon, M., Hendel, R.C., Carr, J.C., Gerstad, N.A., Gillam, L.D., Hodgson, J.M., Kim, R.J., Kramer, C.M., Lesser, J.R., Martin, E.T., Messer, J.V., Redberg, R.F., Rubin, G.D., Rumsfeld, J.S., Taylor, A.J., Weigold, W.G., Woodard, P.K., Brindis, R.G., Hendel, R.C., Douglas, P.S., Peterson, E.D., Wolk, M.J., Allen, J.M., Patel, M.R.; American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group; American College of Radiology; Society of Cardiovascular Computed Tomography; Society for Cardiovascular Magnetic Resonance; American Society of Nuclear Cardiology; North American Society for Cardiac Imaging; Society for Cardiovascular Angiography and Interventions; Society of Interventional Radiology. ACCF/ACR/SCCT/SCMR/ASNC/NASCI/SCAI/SIR 2006 appropriateness criteria for cardiac computed tomography and cardiac magnetic resonance imaging: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American College of Radiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, Society for Cardiovascular Magnetic Resonance, American Society of Nuclear Cardiology, North American Society for Cardiac Imaging, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, and Society of Interventional Radiology. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 48:1475–1497.
14. Rahimtoola, S.H. The year in valvular heart disease. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 60:85–95.
15. Dixon, S.R., Safian, R.D. The year in interventional cardiology. *J Am Coll Cardiol.* 2012; 59:1497–1508.
16. Marcus, G.M., Keung, E., Scheinman, M.M. The year in review of clinical cardiac electrophysiology. *J Am Coll Cardiol.* 2013; 61:772–782.
17. Mangiapane, S., Garrido, M.V. *HTA-Bericht 91 - Surrogatendpunkte als Parameter der Nutzenbewertung.* Köln: Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), 2009.
18. Krüger-Brand, H.E. Medizinprodukte – Nutzenbewertung ist machbar. *Dtsch Arztebl.* 2012; 109:A406–A407.
19. Thorpe, K.E. The rise in health care spending and what to do about it. *Health Aff (Millwood).* 2005; 24:1436–1445.
20. Greiner, W., Damm, O. Die Berechnung von Kosten und Nutzen. In: Schöffski, O., Schulenburg, J.M. Graf v.d., Hrsg. *Gesundheitsökonomische Evaluationen.* 4. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer, 2012:23–42.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Allgemeine Methoden. Version 4.0 vom 23.09.2011.* Köln: IQWiG, 2011.

22. Biomarkers Definitions Working Group. Biomarkers and surrogate endpoints: preferred definitions and conceptual framework. *Clin Pharmacol Ther.* 2001; 69:89–95.
23. Cohen, D. J., Bakhai, A., Shi, C., Githiora, L., Lavelle, T., Berezin, R. H., Leon, M. B., Moses, J. W., Carrozza, J. P. Jr., Zidar, J. P., Kuntz, R. E.; SIRIUS Investigators. Cost-effectiveness of sirolimus-eluting stents for treatment of complex coronary stenoses: results from the Sirolimus-Eluting Balloon Expandable Stent in the Treatment of Patients With De Novo Native Coronary Artery Lesions (SIRIUS) trial. *Circulation.* 2004; 110:508–514.
24. Gold, M. R., Siegel, J. E., Russell, L. B., Weinstein, M. C. *Cost-Effectiveness in Health and Medicine.* New York, NY: Oxford University Press, 1996.
25. Schöffski, O., Greiner, W. Das QALY-Konzept als prominentester Vertreter der Kosten-Nutzwert-Analyse. In: Schöffski, O., Schulenburg, J.M. Graf v.d., Hrsg. *Gesundheitsökonomische Evaluationen.* 4. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer, 2012:71–110.
26. Weinstein, M. C., Stason, W. B. Foundations of cost-effectiveness analysis for health and medical practices. *N Engl J Med.* 1977; 296:716–721.
27. Büscher, G., Gerber, A. Gesundheitsökonomische Evaluationen als Ansatz zur Steuerung der Ausgaben im Gesundheitswesen. In: Lauterbach, K.W., Lungen, M., Schrappe, M., Hrsg. *Gesundheitsökonomie, Management und Evidence-based Medicine.* 3. Auflage. Stuttgart: Schattauer, 2010:63–81.
28. Schöffski, O. Lebensqualität als Ergebnisparameter in gesundheitsökonomischen Studien. In: Schöffski, O., Schulenburg, J.M. Graf v.d., Hrsg. *Gesundheitsökonomische Evaluationen.* 4. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer, 2012:327–340.
29. The EuroQol Group. Euro-Qol: a new facility for measurement of health-related quality of life. *Health Policy.* 1990; 16:199–208.
30. Ware, J. E. Jr., Sherbourne, C. D. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care.* 1992; 30:473–483.
31. Rabin, R., de Charro, F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol group. *Ann Med.* 2001; 33:337–343.
32. Brazier, J., Roberts, J., Deverill, M. The estimation of a preference based measure of health from the SF-36. *J Health Econ.* 2002; 21:271–292.
33. Fleming, T. R., DeMets, D. L. Surrogate end points in clinical trials: Are we being misled? *Ann Intern Med.* 1996; 125:605–613.
34. Prentice, R. L. Surrogate endpoints in clinical trials: Definition and operational criteria. *Stat Med.* 1989; 8:431–440.

35. Tardif, J.-C., Heinonen, T., Orloff, D., Libby, P. Vascular biomarkers and surrogates in cardiovascular disease. *Circulation*. 2006; 113:2936–2942.
36. Bossuyt, P.M., Irwig, L.M., Craig, J., Glasziou, P.P. Comparative accuracy: assessing new tests against existing diagnostic pathways. *BMJ*. 2006; 332:1089–1092.
37. Lord, S.J., Irwig, L.M., Simes, R.J. When is measuring sensitivity and specificity sufficient to evaluate a diagnostic test, and when do we need randomized trials? *Ann Intern Med*. 2006; 144:850–855.
38. Moons, K.G., Altman, D.G., Vergouwe, Y., Royston, P. Prognosis and prognostic research: Application and impact of prognostic models in clinical practice. *BMJ*. 2009; 338:b606.
39. Moons, K.G., Royston, P., Vergouwe, Y., Grobbee, D.E., Altman, D.G. Prognosis and prognostic research: What, why, and how? *BMJ*. 2009; 338:b375.
40. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Arbeitspapier Kostenbestimmung. Version 1.0 vom 12.10.2009*. Köln: IQWiG, 2009.
41. Greiner, W., Schöffski, O. Grundprinzipien einer Wirtschaftlichkeitsuntersuchung. In: Schöffski, O., Schulenburg, J.M. Graf v.d., Hrsg. *Gesundheitsökonomische Evaluationen*. 4. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer, 2012:155–180.
42. McGuire, A., Henderson, J., Mooney, G. *The economics of health care. An introductory text*. London, New York: Routledge & Kegan Paul, 1988.
43. Torrance, G.W., Siegel, J.E., Luce, B.R., Gold, M.R., Russell, L.B., Weinstein, M.C. Framing and designing the cost-effectiveness analysis. In: Gold, M.R., Siegel, J.E., Russell, L.B., Weinstein, M.C., Hrsg. *Cost-effectiveness in health and medicine*. New York: Oxford University Press, 1996:54–81.
44. Brouwer, W., Rutten, F., Koopmanschap, M. Costing in economic evaluations. In: Drummond, M., McGuire, A., Hrsg. *Economic evaluation in health care: merging theory with practice*. Oxford: Oxford University Press, 2001:68–93.
45. Luce, B.R., Manning, W.G., Siegel, J.E., Lipscomb, J. Estimating costs in cost-effectiveness analysis. In: Gold, M.R., Russell, L.B., Siegel, J.E., Weinstein, M.C., Hrsg. *Cost-effectiveness in health and medicine*. New York: Oxford University Press, 1996:176–213.
46. Drummond, M.F., Sculpher, M.J., Torrance, G.W., O'Brien, B.J., Stoddart, G.L. *Methods for the economic evaluation of health care programmes*. Oxford: Oxford University Press, 2005.
47. Poulsen, R.J., Gyrd-Hansen, D., Poulsen, P.B. The economy. In: Kristensen, F.B., Sigmund, H., Hrsg. *Health Technology Assessment handbook*. Kopenhagen: National Board of Health, 2008:139–171.

48. Johnston, K., Buxton, M.J., Jones, D.R., Fitzpatrick, R. Assessing the costs of healthcare technologies in clinical trials. *Health Technol Assess.* 1999; 3:1–76.
49. Brouwer, W.B.F., Niessen, L.W., Postma, M.J., Rutten, F.F.H. Need for differential discounting of costs and health effects in cost effectiveness analyses. *BMJ.* 2005; 331:446–448.
50. Zentner, A., Busse, R. Internationale Standards der Kosten-Nutzen-Bewertung. *Gesundheitsökonomie & Qualitätsmanagement.* 2006; 11:368–373.
51. Schöffski, O. Einführung. In: Schöffski, O., Schulenburg, J.M. Graf v.d., Hrsg. *Gesundheitsökonomische Evaluationen.* 4. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer, 2012:3–11.
52. Schöffski, O. Grundformen gesundheitsökonomischer Evaluationen. In: Schöffski, O., Schulenburg, J.M. Graf v.d., Hrsg. *Gesundheitsökonomische Evaluationen.* 4. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer, 2012:43–70.
53. Mark, D.B. Visualizing cost-effectiveness analysis. *JAMA.* 2002; 287:2428–2429.
54. Ware, J.H., Antman, E.M. Equivalence trials. *N Engl J Med.* 1997; 337:1159–1161.
55. Drummond, M.F., Stoddart, G.L. Economic evaluation of health-producing technologies across different sectors: Can valid methods be developed? *Health Policy.* 1995; 33:219–231.
56. Wille, E. Anliegen und Charakteristika einer Kosten-Nutzen-Analyse. In: Schulenburg, J.M. Graf v.d., Hrsg. *Ökonomie in der Medizin.* Stuttgart, New York: Schattauer, 1996:1–16.
57. Ubel, P.A., Hirth, R.A., Chernew, M.E., Fendrick, A.M. What is the price of life and why doesn't it increase at the rate of inflation? *Arch Intern Med.* 2003; 163:1637–1641.
58. Zwanziger, J., Hall, W.J., Dick, A.W., Zhao, H., Mushlin, A.I., Hahn, R.M., Wang, H., Andrews, M.L., Mooney, C., Wang, H., Moss, A.J. The cost effectiveness of implantable cardioverter-defibrillators: results from the Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial (MADIT)-II. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47:2310–2318.
59. Williams, I., McIver, S., Moore, D., Bryan, S. The use of economic evaluations in NHS decision-making: a review and empirical investigation. *Health Technol Assess.* 2008; 12:1–196.
60. Mushlin, A.I., Hall, W.J., Zwanziger, J., Gajary, E., Andrews, M., Marron, R., Zou, K.H., Moss, A.J. The cost-effectiveness of automatic implantable cardiac defibrillators: results from MADIT. Multicenter Automatic Defibrillator Implantation Trial. *Circulation.* 1998; 97:2129–2135.
61. Larsen, G., Hallstrom, A., McAnulty, J., Pinski, S., Olarte, A., Sullivan, S., Brodsky, M., Powell, J., Marchant, C., Jennings, C., Akiyama, T.; AVID Investigators. Cost-

- effectiveness of the implantable cardioverter-defibrillator versus antiarrhythmic drugs in survivors of serious ventricular tachyarrhythmias: results of the Antiarrhythmics Versus Implantable Defibrillators (AVID) economic analysis substudy. *Circulation*. 2002; 105:2049–2057.
62. Sanders, G.D., Hlatky, M.A., Every, N.R., McDonald, K.M., Heidenreich, P.A., Parsons, L.S., Owens, D.K. Potential cost-effectiveness of prophylactic use of the implantable cardioverter defibrillator or amiodarone after myocardial infarction. *Ann Intern Med*. 2001; 135:870–883.
  63. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). *Arbeitspapier Modellierung. Version 1.0 vom 12.10.2009*. Köln: IQWiG, 2009.
  64. Sonnenberg, F.A., Beck, J.R. Markov models in medical decision making: a practical guide. *Med Decis Making*. 1993; 13:322–328.
  65. Caro, J.J. Pharmacoeconomic analyses using discrete event simulation. *Pharmacoeconomics*. 2005; 23:323–332.
  66. Weinstein, M.C. Recent developments in decision-analytic modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics*. 2006; 24:1043–1053.
  67. Shechter, S.M., Schaefer, A.J., Braithwaite, R.S., Roberts, M.S. Increasing the efficiency of Monte Carlo cohort simulations with variance reduction techniques. *Med Decis Making*. 2006; 26:550–553.
  68. Beck, J.R., Pauker, S.G. The Markov process in medical prognosis. *Med Decis Making*. 1983; 3:419–458.
  69. Briggs, A.H., Sculpher, M. An introduction to Markov modelling for economic evaluation. *Pharmacoeconomics*. 1998; 13:397–409.
  70. Siebert, U., Jahn, B., Mühlberger, N., Fricke, F.-U., Schöffski, O. Entscheidungsanalyse und Modellierungen. In: Schöffski, O., Schulenburg, J.M. Graf v.d., Hrsg. *Gesundheitsökonomische Evaluationen*. 4. Auflage. Berlin, Heidelberg: Springer, 2012:275–324.
  71. Mark, D.B., Nelson, C.L., Anstrom, K.J., Al-Khatib, S.M., Tsatis, A.A., Cowper, P.A., Clapp-Channing, N.E., Davidson-Ray, L., Poole, J.E., Johnson, G., Anderson, J., Lee, K.L., Bardy, G.H.; SCD-HeFT Investigators. Cost-effectiveness of defibrillator therapy or amiodarone in chronic stable heart failure. Results from the Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT). *Circulation*. 2006; 114:135–142.
  72. Briggs, A., Sculpher, M., Buxton, M. Uncertainty in the economic evaluation of health care technologies: the role of sensitivity analysis. *Health Econ*. 1994; 3:95–104.
  73. Briggs, A.H. Handling uncertainty in cost-effectiveness models. *Pharmacoeconomics*. 2000; 17:479–500.

74. O'Hagan, A., McCabe, C., Akehurst, R., Brennan, A., Briggs, A., Claxton, K., Fenwick, E., Fryback, D., Sculpher, M., Spiegelhalter, D., Willan, A. Incorporation of uncertainty in health economic modelling studies. *Pharmacoeconomics*. 2005; 23:529–536.
75. Critchfield, G.C., Willard, K.E. Probabilistic analysis of decision trees using Monte Carlo simulation. *Med Decis Making*. 1986; 6:85–92.
76. Halpern, E.F., Weinstein, M.C., Hunink, M.G., Gazelle, G.S. Representing both first- and second-order uncertainties by Monte Carlo simulation for groups of patients. *Med Decis Making*. 2000; 20:314–322.
77. Eddy, D.M. Accuracy versus transparency in pharmacoeconomic modelling. *Pharmacoeconomics*. 2006; 24:837–844.
78. Efron, B. *An Introduction to the Bootstrap*. New York, NY: Chapman & Hall, 1993.
79. Hunink, M.G., Bult, J.R., de Vries, J., Weinstein, M.C. Uncertainty in decision models analyzing cost-effectiveness: the joint distribution of incremental costs and effectiveness evaluated with a nonparametric bootstrap method. *Med Decis Making*. 1998; 18:337–346.
80. van Hout, B.A., Al, M.J., Gordon, G.S., Rutten, F.F. Costs, effects, and C/E-ratios alongside a clinical trial. *Health Econ*. 1994; 3:309–319.
81. Fenwick, E., O'Brien, B.J., Briggs, A. Cost-effectiveness acceptability curves - facts, fallacies and frequently asked questions. *Health Econ*. 2004; 13:405–415.
82. Calkins, H., Brugada, J., Packer, D.L., Cappato, R., Chen, S.A., Crijns, H.J., Damiano, R.J. Jr., Davies, D.W., Haines, D.E., Haissaguerre, M., Iesaka, Y., Jackman, W., Jais, P., Kottkamp, H., Kuck, K.H., Lindsay, B.D., Marchlinski, F.E., McCarthy, P.M., Mont, J.L., Morady, F., Nademanee, K., Natale, A., Pappone, C., Prystowsky, E., Raviele, A., Ruskin, J.N., Shemin, R.J. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation. *Heart Rhythm*. 2007; 4:816–861.
83. Niinuma, H., George, R.T., Arbab-Zadeh, A., Lima, J.A., Henrikson, C.A. Imaging of pulmonary veins during catheter ablation for atrial fibrillation: the role of multi-slice computed tomography. *Europace*. 2008; 10 (Suppl 3:iii):14–21.
84. Dong, J., Dickfeld, T., Dalal, D., Cheema, A., Vasamreddy, C.R., Henrikson, C.A., Marine, J.E., Halperin, H.R., Berger, R.D., Lima, J.A., Bluemke, D.A., Calkins, H. Initial experience in the use of integrated electroanatomic mapping with three-dimensional MR/CT images to guide catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2006; 17:459–466.

85. Rosenbaum, D. S., Jackson, L. E., Smith, J. M., Garan, H., Ruskin, J. N., Cohen, R. J. Electrical alternans and vulnerability to ventricular arrhythmias. *N Engl J Med.* 1994; 330:235–241.
86. Klingenheben, T., Zabel, M., D'Agostino, R. B., Cohen, R. J., Hohnloser, S. H. Predictive value of T-wave alternans for arrhythmic events in patients with congestive heart failure. *Lancet.* 2000; 356:651–652.
87. Narayan, S. M. T-wave alternans and the susceptibility to ventricular arrhythmias. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47:269–281.
88. Bloomfield, D. M., Bigger, J. T., Steinman, R. C., Namerow, P. B., Parides, M. K., Curtis, A. B., Kaufman, E. S., Davidenko, J. M., Shinn, T. S., Fontaine, J. M. Microvolt T-wave alternans and the risk of death or sustained ventricular arrhythmias in patients with left ventricular dysfunction. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47:456–463.
89. Chow, T., Kereiakes, D. J., Bartone, C., Booth, T., Schloss, E. J., Waller, T., Chung, E. S., Menon, S., Nallamothu, B. K., Chan, P. S. Prognostic utility of microvolt T-wave alternans in risk stratification of patients with ischemic cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol.* 2006; 47:1820–1827.
90. Exner, D. V., Kavanagh, K. M., Slawnych, M. P., Mitchell, L. B., Ramadan, D., Aggarwal, S. G., Noullett, C., Van Schaik, A., Mitchell, R. T., Shibata, M. A., Gulamhussein, S., McMeekin, J., Tymchak, W., Schnell, G., Gillis, A. M., Sheldon, R. S., Fick, G. H., Duff, H. J.; REFINE Investigators. Noninvasive risk assessment early after a myocardial infarction the REFINE study. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50:2275–2284.
91. Bloomfield, D. M., Hohnloser, S. H., Cohen, R. J. Interpretation and classification of microvolt T-wave alternans tests. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2002; 13:502–512.
92. Cao, J. M., Qu, Z., Kim, Y. H., Wu, T. J., Garfinkel, A., Weiss, J. N., Karagueuzian, H. S., Chen, P. S. Spatiotemporal heterogeneity in the induction of ventricular fibrillation by rapid pacing: importance of cardiac restitution properties. *Circ Res.* 1999; 84:1318–1331.
93. Qu, Z., Weiss, J. N., Garfinkel, A. Cardiac electrical restitution properties and stability of reentrant spiral waves: a simulation study. *Am J Physiol.* 1999; 276:H269–H283.
94. Garfinkel, A., Kim, Y. H., Voroshilovsky, O., Qu, Z., Kil, J. R., Lee, M. H., Karagueuzian, H. S., Weiss, J. N., Chen, P. S. Preventing ventricular fibrillation by flattening cardiac restitution. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000; 97:6061–6066.
95. Mastouri, R., Sawada, S. G., Mahenthiran, J. Current noninvasive imaging techniques for detection of coronary artery disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2010; 8:77–91.

96. Raff, G.L., Gallagher, M.J., O'Neill, W.W., Goldstein, J.A. Diagnostic accuracy of noninvasive coronary angiography using 64-slice spiral computed tomography. *J Am Coll Cardiol.* 2005; 46:552–557.
97. Bastarrika, G., Shyan, Y., Huda, W., Ruzsics, B., Costello, P., Schoepf, U.J. CT of coronary artery disease. *Radiology.* 2009; 253:317–338.
98. Dewey, M., Hamm, B. Cost effectiveness of coronary angiography and calcium scoring using CT and stress MRI for diagnosis of coronary artery disease. *Eur Radiol.* 2007; 17:1301–1309.
99. Stacul, F., Sironi, D., Grisi, G., Belgrano, M., Salvi, A., Cova, M. 64-Slice CT coronary angiography versus conventional coronary angiography: activity-based cost analysis. *Radiol Med.* 2009; 114:239–252.
100. Ropers, U., Ropers, D., Pflederer, T., Anders, K., Kuettner, A., Stilianakis, N.I., Komatsu, S., Kalender, W., Bautz, W., Daniel, W.G., Achenbach, S. Influence of heart rate on the diagnostic accuracy of dual-source computed tomography coronary angiography. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50:2393–2398.
101. Achenbach, S., Ropers, U., Kuettner, A., Anders, K., Pflederer, T., Komatsu, S., Bautz, W., Daniel, W.G., Ropers, D. Randomized comparison of 64-slice single- and dual-source computed tomography coronary angiography for the detection of coronary artery disease. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2008; 1:177–186.
102. Stone, G.W., Ellis, S.G., Cannon, L., Mann, J.T., Greenberg, J.D., Spriggs, D., O'Shaughnessy, C.D., DeMaio, S., Hall, P., Popma, J.J., Koglin, J., Russell, M.E., TAXUS V Investigators. Comparison of a polymer-based paclitaxel-eluting stent with a bare metal stent in patients with complex coronary artery disease: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2005; 294:1215–1223.
103. Tentzeris, I., Jarai, R., Farhan, S., Wojta, J., Schillinger, M., Geppert, A., Nünberg, M., Unger, G., Huber, K. Long-term outcome after drug-eluting stent implantation in comparison with bare metal stents: a single centre experience. *Clin Res Cardiol.* 2011; 100:191–200.
104. Scheller, B., Hehrlein, C., Bocksch, W., Rutsch, W., Haghi, D., Dietz, U., Böhm, M., Speck, U. Treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *N Engl J Med.* 2006; 355:2113–2124.
105. Scheller, B., Hehrlein, C., Bocksch, W., Rutsch, W., Haghi, D., Dietz, U., Böhm, M., Speck, U. Two year follow-up after treatment of coronary in-stent restenosis with a paclitaxel-coated balloon catheter. *Clin Res Cardiol.* 2008; 97:773–781.
106. Unverdorben, M., Vallbracht, C., Cremers, B., Heuer, H., Hengstenberg, C., Maikowski, C., Werner, G.S., Antoni, D., Kleber, F.X., Bocksch, W., Leschke, M., Ackermann, H., Boxberger, M., Speck, U., Degenhardt, R., Scheller, B. Paclitaxel-

- coated balloon catheter versus paclitaxel-coated stent for the treatment of coronary in-stent restenosis. *Circulation*. 2009; 119:2986–2994.
107. Chobanian, A. V., Bakris, G. L., Black, H. R., Cushman, W. C., Green, L. A., Izzo, J. L. Jr., Jones, D. W., Materson, B. J., Oparil, S., Wright, J. T. Jr., Roccella, E. J.; Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension*. 2003; 42:1206–1252.
108. Lewington, S., Clarke, R., Qizilbash, N., Peto, R., Collins, R.; Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet*. 2002; 360:1903–1913.
109. Mancia, G., De Backer, G., Dominiczak, A., Cifkova, R., Fagard, R., Germano, G., Grassi, G., Heagerty, A. M., Kjeldsen, S. E., Laurent, S., Narkiewicz, K., Ruilope, L., Rynkiewicz, A., Schmieder, R. E., Struijker Boudier, H. A., Zanchetti, A., Vahanian, A., Camm, J., De Caterina, R., Dean, V., Dickstein, K., Filippatos, G., Funck-Brentano, C., Hellems, I., Kristensen, S. D., McGregor, K., Sechtem, U., Silber, S., Tendera, M., Widimsky, P., Zamorano, J. L., Kjeldsen, S. E., Erdine, S., Narkiewicz, K., Kiowski, W., Agabiti-Rosei, E., Ambrosioni, E., Cifkova, R., Dominiczak, A., Fagard, R., Heagerty, A. M., Laurent, S., Lindholm, L. H., Mancia, G., Manolis, A., Nilsson, P. M., Redon, J., Schmieder, R. E., Struijker-Boudier, H. A., Viigimaa, M., Filippatos, G., Adamopoulos, S., Agabiti-Rosei, E., Ambrosioni, E., Bertomeu, V., Clement, D., Erdine, S., Farsang, C., Gaita, D., Kiowski, W., Lip, G., Mallion, J. M., Manolis, A. J., Nilsson, P. M., O'Brien, E., Ponikowski, P., Redon, J., Ruschitzka, F., Tamargo, J., van Zwieten, P., Viigimaa, M., Waeber, B., Williams, B., Zamorano, J. L.; The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension, The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Cardiology. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*. 2007; 28:1462–1536.
110. Calhoun, D. A., Jones, D., Textor, S., Goff, D. C., Murphy, T. P., Toto, R. D., White, A., Cushman, W. C., White, W., Sica, D., Ferdinand, K., Giles, T. D., Falkner, B., Carey, R. M.; American Heart Association Professional Education Committee. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the

- American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation*. 2008; 117:e510–e526.
111. Fagard, R. H. Resistant hypertension. *Heart*. 2012; 98:254–261.
  112. Krum, H., Schlaich, M., Whitbourn, R., Sobotka, P. A., Sadowski, J., Bartus, K., Kapelak, B., Walton, A., Sievert, H., Thambar, S., Abraham, W. T., Esler, M. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: a multicentre safety and proof-of-principle cohort study. *Lancet*. 2009; 373:1275–1281.
  113. Symplicity HTN-2 Investigators, Esler, M. D., Krum, H., Sobotka, P. A., Schlaich, M. P., Schmieder, R. E., Böhm, M. Renal sympathetic denervation in patients with treatment-resistant hypertension (The Symplicity HTN-2 Trial): a randomized controlled trial. *Lancet*. 2010; 376:1903–1909.
  114. Symplicity HTN-1 Investigators. Catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension: durability of blood pressure reduction out to 24 months. *Hypertension*. 2011; 57:911–917.
  115. Tang, R. B., Dong, J. Z., Zhang, Z. Q., Li, Z. A., Liu, X. P., Kang, J. P., Yu, R. H., Long, de Y., Ma, C. S. Comparison of contrast enhanced 64-slice computed tomography and transesophageal echocardiography in detection of left atrial thrombus in patients with atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*. 2008; 22:199–203.
  116. Singh, N. K., Nallamothu, N., Zuck, V. P., Issa, Z. F. Left atrial appendage filling defects on 64-slice multidetector computed tomography in patients undergoing pulmonary vein isolation: predictors and comparison to transesophageal echocardiography. *J Comput Assist Tomogr*. 2009; 33:946–951.
  117. Jaber, W. A., White, R. D., Kuzmiak, S. A., Boyle, J. M., Natale, A., Apperson-Hansen, C., Thomas, J. D., Asher, C. R. Comparison of ability to identify left atrial thrombus by three-dimensional tomography versus transesophageal echocardiography in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol*. 2004; 93:486–489.
  118. Kim, Y. Y., Klein, A. L., Halliburton, S. S., Popovic, Z. B., Kuzmiak, S. A., Sola, S., Garcia, M. J., Schoenhagen, P., Natale, A., Desai, M. Y. Left atrial appendage filling defects identified by multidetector computed tomography in patients undergoing radiofrequency pulmonary vein antral isolation: a comparison with transesophageal echocardiography. *Am Heart J*. 2007; 154:1199–1205.
  119. Patel, A., Au, E., Donegan, K., Kim, R. J., Lin, F. Y., Stein, K. M., Markowitz, S. M., Iwai, S., Weinsaft, J. W., Min, J. K., Lerman, B. B. Multidetector row computed tomography for identification of left atrial appendage filling defects in patients undergoing pulmonary vein isolation for treatment of atrial fibrillation: comparison with transesophageal echocardiography. *Heart Rhythm*. 2008; 5:253–260.

120. Gottlieb, I., Pinheiro, A., Brinker, J.A., Corretti, M.C., Mayer, S.A., Bluemke, D.A., Lima, J.A., Marine, J.E., Berger, R.D., Calkins, H., Abraham, T.P., Henrikson, C.A. Diagnostic accuracy of arterial phase 64-slice multidetector CT angiography for left atrial appendage thrombus in patients undergoing atrial fibrillation ablation. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2008; 19:247–251.
121. Hur, J., Kim, Y.J., Lee, H.J., Ha, J.W., Heo, J.H., Choi, E.Y., Shim, C.Y., Kim, T.H., Nam, J.E., Choe, K.O., Choi, B.W. Left atrial appendage thrombi in stroke patients: detection with two-phase cardiac CT angiography versus transesophageal echocardiography. *Radiology.* 2009; 251:683–690.
122. Zheng, Z.J., Croft, J.B., Giles, W.H., Mensah, G.A. Sudden cardiac death in the United States, 1989 to 1998. *Circulation.* 2001; 104:2158–2163.
123. Bardy, G.H., Lee, K.L., Mark, D.B., Poole, J.E., Packer, D.L., Boineau, R., Domanski, M., Troutman, C., Anderson, J., Johnson, G., McNulty, S.E., Clapp-Channing, N., Davidson-Ray, L.D., Fraulo, E.S., Fishbein, D.P., Luceri, R.M., Ip, J.H.; Sudden Cardiac Death in Heart Failure Trial (SCD-HeFT) Investigators. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med.* 2005; 352:225–237.
124. Gehi, A., Haas, D., Fuster, V. Primary prophylaxis with the implantable cardioverter-defibrillator: the need for improved risk stratification. *JAMA.* 2005; 294:958–960.
125. Fishman, G.I., Chugh, S.S., Dimarco, J.P., Albert, C.M., Anderson, M.E., Bonow, R.O., Buxton, A.E., Chen, P.S., Estes, M., Jouven, X., Kwong, R., Lathrop, D.A., Mascette, A.M., Nerbonne, J.M., O'Rourke, B., Page, R.L., Roden, D.M., Rosenbaum, D.S., Sotoodehnia, N., Trayanova, N.A., Zheng, Z.J. Sudden cardiac death prediction and prevention: report from a National Heart, Lung, and Blood Institute and Heart Rhythm Society Workshop. *Circulation.* 2010, 122:2335–2348.
126. Zipes, D.P., Camm, A.J., Borggrefe, M., Buxton, A.E., Chaitman, B., Fromer, M., Gregoratos, G., Klein, G., Moss, A.J., Myerburg, R.J., Priori, S.G., Quinones, M.A., Roden, D.M., Silka, M.J., Tracy, C., Smith, S.C. Jr., Jacobs, A.K., Adams, C.D., Antman, E.M., Anderson, J.L., Hunt, S.A., Halperin, J.L., Nishimura, R., Ornato, J.P., Page, R.L., Riegel, B., Blanc, J.J., Budaj, A., Dean, V., Deckers, J.W., Despres, C., Dickstein, K., Lekakis, J., McGregor, K., Metra, M., Morais, J., Osterspey, A., Tamargo, J.L., Zamorano, J.L.; American College of Cardiology/American Heart Association Task Force; European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines; European Heart Rhythm Association; Heart Rhythm Society. ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European

- Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines: Developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. 2006; 114:e385–e484.
127. Gehi, A. K., Stein, R. H., Metz, L. D., Gomes, J. A. Microvolt T-wave alternans for risk stratification of ventricular tachyarrhythmic events: A meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2005; 46:75–82.
128. Chow, T., Kereiakes, D. J., Onufer, J., Woelfel, A., Gursoy, S., Peterson, B. J., Brown, M. L., Pu, W., Benditt, D. G.; MASTER Trial Investigators. Does microvolt T-wave alternans testing predict ventricular tachyarrhythmias in patients with ischemic cardiomyopathy and prophylactic defibrillators? The MASTER (Microvolt T Wave Alternans Testing for Risk Stratification of Post-Myocardial Infarction Patients) trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52:1607–1615.
129. Gold, M. R., Ip, J. H., Costantini, O., Poole, J. E., McNulty, S., Mark, D. B., Lee, K. L., Bardy, G. H. Role of microvolt T-wave alternans in assessment of arrhythmia vulnerability among patients with heart failure and systolic dysfunction: Primary results from the T-wave alternans sudden cardiac death in heart failure trial substudy. *Circulation*. 2008; 118:2022–2028.
130. Ikeda, T., Yoshino, H., Sugi, K., Tanno, K., Shimizu, H., Watanabe, J., Kasamaki, Y., Yoshida, A., Kato, T. Predictive value of microvolt T-wave alternans for sudden cardiac death in patients with preserved cardiac function after acute myocardial infarction; results of a collaborative cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2006; 48:2268–2274.
131. Nieminen, T., Lehtimäki, T., Viik, J., Lehtinen, R., Nikus, K., Kööbi, T., Niemelä, K., Turjanmaa, V., Kaiser, W., Huhtala, H., Verrier, R. L., Huikuri, H., Kähönen, M. T-wave alternans predicts mortality in a population undergoing a clinically indicated exercise test. *Eur Heart J*. 2007; 28:2332–2337.
132. Sawhney, N., Narayan, S. M. Sudden cardiac arrest in patients with preserved left ventricular systolic function: A clinical dilemma. *Heart Rhythm*. 2009; 6:S15–S21.
133. Hohnloser, S. H., Klingenheben, T., Zabel, M., Li, Y. G., Albrecht, P., Cohen, R. J. T wave alternans during exercise and atrial pacing in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 1997; 8:987–993.
134. Shalaby, A. A., Voigt, A., El-Saed, A., Mains, M., Shusterman, V. Microvolt T-wave alternans during atrial and ventricular pacing. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007; 30:S178–S182.
135. Weiss, J. N., Chen, P. S., Qu, Z., Karagueuzian, H. S., Garfinkel, A. Ventricular fibrillation: how do we stop the waves from breaking? *Circ Res*. 2000; 87:1103–1107.

136. Koller, M.L., Riccio, M.L., Gilmour, R.F. Jr. Dynamic restitution of action potential duration during electrical alternans and ventricular fibrillation. *Am J Physiol.* 1998; 275:H1635–1642.
137. Franz, M.R. The electrical restitution curve revisited: steep or flat slope – which is better? *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2003; 14:S140–S147.
138. Koller, M.L., Maier, S.K., Gelzer, A.R., Bauer, W.R., Meesmann, M., Gilmour, R.F. Jr. Altered dynamics of action potential restitution and alternans in humans with structural heart disease. *Circulation.* 2005; 112:1542–1548.
139. Narayan, S.M., Franz, M.R., Lalani, G., Kim, J., Sastry, A. T-wave alternans, restitution of human action potential duration, and outcome. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50:2385–2392.
140. Pak, H.N., Hong, S.J., Hwang, G.S., Lee, H.S., Park, S.W., Ahn, J.C., Moo Ro, Y., Kim, Y.H. Spatial dispersion of action potential duration restitution kinetics is associated with induction of ventricular tachycardia/fibrillation in humans. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2004; 15:1357–1363.
141. Donnino, R., Jacobs, J.E., Doshi, J.V., Hecht, E.M., Kim, D.C., Babb, J.S., Srichai, M.B. Dual-source versus single-source cardiac CT angiography: comparison of diagnostic image quality. *AJR Am J Roentgenol.* 2009; 192:1051–1056.
142. Baumüller, S., Leschka, S., Desbiolles, L., Stolzmann, P., Scheffel, H., Seifert, B., Marincek, B., Alkadhi, H. Dual-source versus 64-section CT coronary angiography at lower heart rates: comparison of accuracy and radiation dose. *Radiology.* 2009; 253:56–64.
143. Leber, A.W., Johnson, T., Becker, A., von Ziegler, F., Tittus, J., Nikolaou, K., Reiser, M., Steinbeck, G., Becker, C.R., Knez A. Diagnostic accuracy of dual-source multislice CT-coronary angiography in patients with an intermediate pretest likelihood of coronary artery disease. *Eur Heart J.* 2007; 28:2354–2360.
144. Meijboom, W.B., van Mieghem, C.A., Mollet, N.R., Pugliese, F., Weustink, A.C., van Pelt, N., Cademartiri, F., Nieman, K., Boersma, E., de Jaegere, P., Krestin, G.P., de Feyter, P.J. 64-Slice computed tomography coronary angiography in patients with high, intermediate, or low pretest probability of significant coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 2007; 50:1469–1475.
145. Skinner, J.S., Smeeth, L., Kendall, J.M., Adams, P.C., Timmis, A.; Chest Pain Guideline Development Group. NICE guidance. Chest pain of recent onset: assessment and diagnosis of recent onset chest pain or discomfort of suspected cardiac origin. *Heart.* 2010; 96:974–978.
146. Glick, H.A., Doshi, J.A., Sonnad, S.S., Polsky, D. Sampling uncertainty: calculation, sample size and power, and decision criteria. *In:* Glick, H.A., Doshi, J.A., Sonnad,

- S.S., Polsky, D., Hrsg. *Economic evaluation in clinical trials*. Oxford: Oxford University Press, 2007:179–206.
147. Bilcke, J., Beutels, P., Brisson, M., Jit, M. Accounting for methodological, structural, and parameter uncertainty in decision analytic models: a practical guide. *Med Decis Making*. 2011; 31:675–692.
148. Kleber, F.X., Mathey, D.G., Rittger, H., Scheller, B. On behalf of the German drug-eluting balloon consensus group. How to use the drug-eluting balloon. Recommendations by the German consensus group. *EuroIntervention*. 2011; 7:K125–K128.
149. Beckett, N.S., Peters, R., Fletcher, A.E., Staessen, J.A., Liu, L., Dumitrascu, D., Stoyanovsky, V., Antikainen, R.L., Nikitin, Y., Anderson, C., Belhani, A., Forette, F., Rajkumar, C., Thijs, L., Banya, W., Bulpitt, C.J.; HYVET Study Group. Treatment of hypertension in patients 80 years of age or older. *N Engl J Med*. 2008; 358:1887–1898.
150. Krum, H., Barman, N., Schlaich, M., Sobotka, P., Esler, M., Mahfoud, F. Long-term follow-up of catheter-based renal sympathetic denervation for resistant hypertension confirms durable blood pressure reduction. *J Am Coll Cardiol*. 2012; 59:E1704.
151. Scheffers, I.J., Kroon, A.A., Schmidli, J., Jordan, J., Tordoir, J.J., Mohaupt, M.G., Luft, F.C., Haller, H., Menne, J., Engeli, S., Ceral, J., Eckert, S., Erglis, A., Narkiewicz, K., Philipp, T., de Leeuw, P.W. Novel baroreflex activation therapy in resistant hypertension: results of a European multi-center feasibility study. *J Am Coll Cardiol*. 2010; 56:1254–1258.
152. Young, K.C., Teeters, J.C., Benesch, C.G., Bisognano, J.D., Illig, K.A. Cost-effectiveness of treating resistant hypertension with an implantable carotid body stimulator. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2009; 11:555–563.
153. Wisløff, T., Selmer, R.M., Halvorsen, S., Fretheim, A., Norheim, O.F., Kristiansen, I.S. Choice of generic antihypertensive drugs for the primary prevention of cardiovascular disease - a cost-effectiveness analysis. *BMC Cardiovasc Disord*. 2012; 12:26.

## Danksagung

Mein großer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Wilhelm Haverkamp für die umfassende Förderung meiner wissenschaftlichen und klinischen Arbeit. Seine Motivation und sein Engagement waren maßgeblich für das Gelingen dieser Habilitation. Ganz herzlich möchte ich mich bei Herrn Prof. Dr. Markus Zabel für seine langjährige und freundschaftliche Förderung meines wissenschaftlichen Werdegangs bedanken. Er war mir ein steter Ansprechpartner und hat ganz wesentlich zu meiner wissenschaftlichen Entwicklung beigetragen. Herrn Prof. Dr. Thomas Unger und Herrn Oliver Chung verdanke ich eine profunde Einführung in die kardiovaskuläre Forschung. Herr Prof. Dr. Heinz-Peter Schultheiss, Herr Prof. Dr. Gerd Hasenfuß und insbesondere Herr Prof. Dr. Carsten Tschöpe haben mir eine kontinuierliche wissenschaftliche Tätigkeit ermöglicht und mir wichtige Impulse für meine Arbeit gegeben.

Weiterhin danke ich Herrn Dr. Wolfram von Pannwitz. Sein Vertrauen und die uneingeschränkte Unterstützung meiner Person waren wesentliche Voraussetzungen für die vorliegende Arbeit.

Besonderer Dank gilt allen Kollegen, Kooperationspartnern und Co-Autoren, mit denen ich über die Jahre zusammen arbeiten durfte und die am Zustandekommen der einbezogenen Originalarbeiten ganz entscheidenden Anteil hatten. Besonders hervorheben möchte ich an dieser Stelle Herrn Prof. Dr. Steffen Behrens, Herrn Dr. Leif-Hendrik Boldt, Herrn Prof. Dr. Klaus Bonaventura, Herrn PD Dr. Alexander W. Leber, Herrn PD Dr. Andreas J. Morguet, Herrn Dr. Mattias Roser, Herrn PD Dr. Christian Sohns und Herrn Prof. Dr. Christian Sticherling. Erst ihre Expertise, ihre stets konstruktiven Anregungen und auch ihr Fleiß haben zum erfolgreichen Abschluss der gemeinsamen Forschungsprojekte geführt.

Herzlichen Dank möchte ich den vielen engagierten Mitarbeitern und Mitarbeiterinnen der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie der Charité aussprechen. Stellvertretend seien hier Frau Julia Gottwald und Frau Sandra Toro genannt.

Meinen ehemaligen Kollegen und Kolleginnen bei Siemens Healthcare möchte ich für die einzigartigen Erfahrungen und Fähigkeiten danken, die ich während der gemeinsamen Zeit gewinnen konnte. Mein besonderer Dank gilt Herrn Dr. Andreas Bermann, Herrn Dr. Friedrich Fuchs, Herrn PD Dr. Alexander Huppertz und Herrn Prof. Dr. Georg Nollert.

Bei meiner Familie möchte ich mich von ganzem Herzen für ihre Geduld und ihr Verständnis bedanken. Ohne die Liebe und den Rückhalt, welche ich durch meine Frau Verena und meine Tochter Antonia erfahren habe, wäre diese Arbeit nicht möglich gewesen.

## Eidesstattliche Erklärung

§ 4 Abs. 3 (k) der HabOMed der Charité

Hiermit erkläre ich, dass

- weder früher noch gleichzeitig ein Habilitationsverfahren durchgeführt oder angemeldet wurde,
- die vorgelegte Habilitationsschrift ohne fremde Hilfe verfasst, die beschriebenen Ergebnisse selbst gewonnen sowie die verwendeten Hilfsmittel, die Zusammenarbeit mit anderen Wissenschaftlern/Wissenschaftlerinnen und mit technischen Hilfskräften sowie die verwendete Literatur vollständig in der Habilitationsschrift angegeben wurden,
- mir die geltende Habilitationsordnung bekannt ist.

Berlin, den 12.03.2013

Dr. Marc Dorenkamp