

# Losartan is kosteneffectief in de behandeling van hypertensie bij patiënten met linkerventrikelhypertrofie

Cornelis Boersma<sup>ab\*</sup>, Adriaan A. Voors<sup>cd</sup> en Maarten J. Postma<sup>be</sup>

<sup>a</sup> promovendus farmaco-economie.

<sup>b</sup> Rijksuniversiteit Groningen.

<sup>c</sup> cardioloog.

<sup>d</sup> Universitair Medisch Centrum Groningen.

<sup>e</sup> hoogleraar farmaco-economie.

\* Correspondentie: c.boersma@rug.nl.

## Kernpunten

- Gebruikmakend van resultaten uit de LIFE-studie onderzochten wij de kosteneffectiviteit van losartan versus atenolol in de behandeling van hypertensie.
- Op basis van de risicoreductie voor beroerte die werd gevonden in de LIFE-studie, blijkt losartan kosteneffectief voor de Nederlandse situatie.
- Naast klinische effectiviteit, veiligheid en praktijkervaring zou mogelijk ook de kosteneffectiviteit kunnen bijdragen aan de totstandkoming van behandelrichtlijnen.

**M**ede als gevolg van de vergrijzing resulteren cardiovasculaire aandoeningen jaarlijks in een toenemend zorggebruik met daarbij behorende groeiende kosten [1]. In Nederland worden de uitgaven voor cardiovasculaire aandoeningen in het algemeen geschat op ruim 10% van het totale gezondheidszorgbudget [2]. Hiervan blijkt ongeveer 30% toe te schrijven aan kosten ten gevolge van beroertes [3, 4]. Op basis van demografische veranderingen en verbeterde behandelingen met daaraan gerelateerde toename in levensverwachting, kan men in Nederland redelijkerwijs een toename in de prevalentie van beroerte verwachten [5-7]. Kosten die direct aan beroerte gerelateerd zijn kunnen als volgt worden onderverdeeld:

- kosten voor ziekenhuisopnames;
- verpleeghuiskosten;
- kosten in revalidatiecentra.

Hiervan dragen de kosten ten gevolge van ziekenhuisopnames het meest bij aan de kosten die gemaakt worden in het eerste jaar na een beroerte en de verpleeghuiskosten domineren vervolgens de uitgaven na dit eerste jaar [3, 8, 9].

Ondanks enige ontwikkelingen zijn er slechts enkele behandelingen beschikbaar bij beroerte. Omdat hypertensie een belangrijke risicofactor is voor cardiovasculaire aandoeningen zoals beroerte, biedt bij hypertensiepatiënten primaire preventie middels antihypertensiva een mogelijkheid om de medische en economische gevolgen

## Abstract

*Losartan is cost-effective in the treatment of hypertension in patients with left ventricular hypertrophy*

### Objective

The Losartan Intervention For Endpoint reduction (LIFE) study was a randomized, double-blind trial that compared the effects of losartan-based treatment with those of atenolol-based treatment on cardiovascular disease morbidity and mortality. The aim of the current study was to analyze the cost-effectiveness of losartan compared with atenolol in the prevention of stroke from the Dutch health care perspective.

### Design and methods

Utilization of losartan and atenolol within the mean 4.8 years trial period and an estimation of direct medical costs of stroke for The Netherlands were combined with estimates of reduction in life expectancy through stroke. Medication costs and stroke incidence were estimated and to estimate lifetime stroke costs, the cumulative incidence of stroke was multiplied by the lifetime direct medical costs attributable to stroke. All costs are in 2006 Dutch prices and discounted following the Dutch pharmacoeconomic guideline (4% costs, 1.5% effects).

### Results

Prevention of stroke was associated with a gain of 5.1 life-years. As a consequence, losartan treatment was associated with 0.081 life-years gained (LYG) per patient treated with losartan. Losartan reduced stroke-related costs by € 1076 per patient. After inclusion of study medication cost, net cost per patient was € 51 higher for losartan than for atenolol. The net cost per LYG was € 630 which is below the Dutch pharmacoeconomic threshold of € 20,000 per LYG. The probability of a cost-effectiveness ratio below this threshold was 0.97.

### Conclusion

Results from the present analysis suggest that, in The Netherlands, treatment with losartan compared with atenolol may well be a cost-effective intervention.

*PW Wetenschappelijk Platform. 2008;2(2):32-36*

van beroertes terug te dringen [10-12].

Hier bespreken we de studie *Losartan Intervention For Endpoint reduction (LIFE)* [13, 14], destijds opgezet om langetermijneffecten te evalueren van de angiotensine-II-antagonist losartan ten opzichte van de bètablokker atenolol bij een specifieke groep van hypertensiepatiënten met linkerventrikelhypertrofie. Behandeling met losartan resulteerde in een statistisch significante reductie in het primaire eindpunt van cardiovasculaire morbiditeit en mortaliteit. Deze afname bleek grotendeels toe te schrijven aan een reductie van

25% in de incidentie van beroerte [14]. De LIFE-studie liet zien dat losartan in vergelijking met atenolol, bij een gelijke bloeddruk-daling, verdere beroertes en daaraan gerelateerde morbiditeit kan voorkomen. In lijn hiermee werd in de review van Díez e.a. [15] recentelijk al gesuggereerd dat het lagere aantal beroertes bij losartan en mogelijk ook bij andere angiotensine-II-antagonisten voortkomt uit een additioneel bloeddrukafhankelijk effect. In Nederland is losartan geregistreerd voor essentiële hypertensie, voor behandeling van patiënten met diabetes mellitus type 2 én proteïnurie en voor behandeling van patiënten met hypertensie en linkerventrikelhypertrofie. Onze studie beoogt bij te dragen aan de trend dat van nieuw geregistreerde geneesmiddelen naast de effectiviteit ook de kosten en de kosteneffectiviteit aangetoond dienen te worden, alvorens deze middelen voor een dergelijke indicatie breedschalig aanbevolen (of zelfs eventueel vergoed) worden. Derhalve onderzochten wij voor de Nederlandse situatie – gebruikmakend van resultaten uit de LIFE-studie – de kosteneffectiviteit van losartanbehandeling versus atenololbehandeling ter preventie van beroertes.

In een eerdere economische evaluatie is behandeling met losartan in een andere populatie – patiënten met diabetes mellitus type 2 en nefropathie – voor de Nederlandse situatie reeds kosteneffectief gebleken [16].

## Methoden

De LIFE-studie – die in de literatuur uitgebreid beschreven wordt [13, 14] – was een dubbelblinde, gerandomiseerde, klinische studie waarvoor 9193 hypertensiepatiënten uit meer dan 800 klinische centra uit verschillende landen werden geïncludeerd. Participanten met een leeftijd tussen 55 en 80 jaar met essentiële hypertensie en linkerventrikelhypertrofie kregen of eenmaal daags losartan (n = 4605) of eenmaal daags atenolol (n = 4588). Bij aanvang van de studie waren beide groepen vergelijkbaar in beide armen, met een gemiddelde leeftijd van 67 jaar, 46% man, een gemiddelde bloeddruk van 174/98 mmHg en zonder relevante verschillen in medische historie. Tijdens de LIFE-studie bereikten in totaal 1040 patiënten het gecombineerde eindpunt van beroerte, myocardinfarct en cardiovasculaire dood.

De LIFE-studie liet voor losartan vergeleken met atenolol een significante reductie in het primaire eindpunt zien van 13% [relatief risico (RR) 0,87; 95%-betrouwbaarheidsinterval (BI95) 0,77-0,98; p = 0,021]. Voor de afzonderlijke eindpunten myocardinfarct en cardiovasculaire dood werd voor losartan ten opzichte van atenolol geen statistisch significant verschil gevonden. Als gezegd in de introductie bleek het effect van losartan grotendeels toe te schrijven aan een significante reductie in het aantal beroertes (RR = 0,75; BI95 0,63-0,89; p = 0,001) [14]. Additionele gunstige effecten van losartan versus atenolol gedurende de LIFE-studie werden gevonden in termen van [14, 17-19]:

- een lagere incidentie van diabetes;
- een lagere incidentie van atriumfibrilleren;
- een gunstig effect op albuminurie;
- een gunstiger bijwerkingenprofiel;
- een betere persistentie.

In de economische analyse hebben wij ons alleen gericht op de bevindingen met betrekking tot beroertes.

Op basis van gegevens uit de LIFE-studie berekenden we het verschil in de cumulatieve incidentie van beroerte tussen patiënten die met losartan dan wel met atenolol behandeld werden. Dit diende als basis voor de kosteneffectiviteitsanalyse. De incrementele kosteneffectiviteitsratio (IKER) van losartan versus atenolol werd berekend door verschil in kosten ( $\Delta K$ ) voor losartan versus atenolol te delen door het verschil in effecten ( $\Delta E$ ). De analyses werden op basis van het principe *intention to treat* en vanuit het perspectief van de gezondheidszorg uitgevoerd. Voor kosten werden hier de kosten voor studiemedicatie en de directe medische kosten ten gevolge van beroerte tijdens de 5,5 jaar durende LIFE-studie meegenomen. Alle kosten werden omgerekend naar het prijspeil in 2006 [<http://statline.cbs.nl>]. Het verschil in effect werd uitgedrukt in gewonnen levensjaren, oftewel *life years gained* (LYG's). Kosten en effecten werden volgens de richtlijn voor farmaco-economisch onderzoek tegen respectievelijk 4 en 1,5% gedisconteerd, om zodoende voor een zekere tijdsvoorkeur te corrigeren (bijvoorbeeld liever zo snel mogelijk geld ontvangen en het liefst zo laat mogelijk betalen) [20]. De kosten voor studiemedicatie werden berekend door het exacte gebruik in de trial te vermenigvuldigen met de Nederlandse prijzen [<http://www.medicijnkosten.nl>]; voor 50 mg en 100 mg atenolol (respectievelijk € 0,08 en € 0,12) en voor 50 mg en 100 mg losartan (respectievelijk € 0,63 en € 1,07) en apotheekafleververgoeding (€ 6,10) per recept. Bij patiënten die het eindpunt beroerte bereikten, werden de kosten van de studiemedicatie na de beroerte niet meegenomen. De kosten van een beroerte werden gebaseerd op een specifieke schatting van aan beroerte gerelateerde kosten in Nederland, zoals beschreven in een recent artikel op basis van de Nederlandse situatie [21]. Daarbij kwamen wij uit op gemiddelde levenslange zorgkosten voor beroerte van € 47.000. De totale kosten ten gevolge van beroerte werden geschat door de kosten ten gevolge van beroerte te vermenigvuldigen met de cumulatieve incidentie van beroerte over de 5,5 jaar studieperiode van LIFE. De levensverwachting zonder beroerte werd geschat door Nederlandse levenstabellen (specifiek voor leeftijd en geslacht) [22] te koppelen aan de patiëntenpopulatie van LIFE. De levensverwachting met beroerte werd aan de hand van een Weibull-model bepaald met de mate van linkerventrikelhypertrofie, Framingham-risicoscore, geslacht en leeftijd als covariabelen [23]. Hier is gekozen voor de Framingham-risicoscore, omdat deze in tegenstelling tot diverse andere scores naast een schatting van het risico op fatale coronaire gebeurtenissen ook een risico schat voor niet-fatale coronaire

**Tabel 1**

Directe kosten en incidentie van beroerte gedurende de LIFE-studie

Kosten per patiënt (€)	Losartan	Atenolol	Vershil
Medicatiekosten	1265	138	1128
Kosten voor beroerte	3317	4393	-1076 <sup>□</sup>
Netto kosten	4582	4531	51 (-601-703) <sup>◇</sup>
Cumulatieve incidentie van beroerte (na 5,5 jaar)	0,049 <sup>△</sup>	0,065 <sup>△</sup>	0,016 (0,006-0,026) <sup>◇</sup>

<sup>□</sup> negatieve kosten geven kostenbesparingen; <sup>◇</sup> 95%-betrouwbaarheidsinterval; <sup>△</sup> weergegeven als proportie van het aantal patiënten na 5,5 jaar follow-up

**Tabel 2**

Levensverwachting, gewonnen levensjaren en incrementele kosten per gewonnen levensjaar; gediscoteerd volgens de richtlijn voor farmaco-economisch onderzoek

Levensverwachting zonder beroerte (jaren)	14
Levensverwachting met beroerte (jaren)	8,9
Gewonnen levensjaren door het voorkómen van een beroerte (jaren)	5,1
Gewonnen levensjaren per behandelde patiënt door risicoreductie in beroertes door losartan	0,081 (0,029-0,134) <sup>◇</sup>
Incrementele kosten per gewonnen levensjaar voor losartan (€)	630 (-5245-20158) <sup>◇</sup>

<sup>◇</sup> 95%-betrouwbaarheidsinterval

gebeurtenissen. LYG's voor losartan versus atenolol werden geschat door de absolute risicoreductie in beroertes gedurende de 5,5 jaar te vermenigvuldigen met het aantal verwachte additionele levensjaren ten gevolge van het voorkómen van een beroerte.

Daarnaast keken we eveneens naar de kwaliteit van leven, die gedurende de LIFE-studie maandelijks bij alle patiënten (zowel met als zonder beroerte) werd bijgehouden via een visueel analoge schaal. Op basis van het verschil in kwaliteit van leven en het verschil in levensverwachting werden voor losartan de *quality-adjusted life years* (QALY's) berekend.

We pasten een *bootstrap*-analyse (empirisch schatten van de verdeling in kosten en effecten) toe om het BI<sub>95</sub> rondom de geschatte gemiddelde ratio voor de kosteneffectiviteit te kunnen berekenen [21]. Eveneens berekenden we de waarschijnlijkheid dat behandeling met losartan in deze specifieke patiëntenpopulatie kosteneffectief is in relatie tot de in Nederland geldende (informele) richtlijn van € 20.000 per LYG.

## Resultaten

De kosten voor beroerte in het eerste jaar en de *lifetime*-kosten per patiënt werden geschat op respectievelijk € 16.775 en € 46.445 per patiënt. Gedurende de LIFE-studie bleken de kosten voor losartan gemiddeld per patiënt € 1128 hoger uit te vallen dan voor atenolol. Maar de aan beroerte gerelateerde kosten bleken € 1076 lager bij

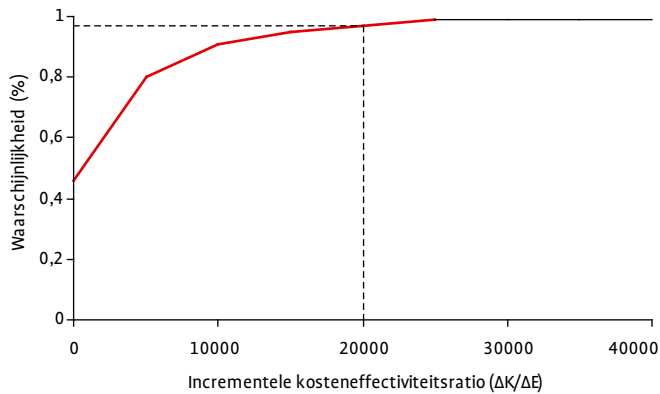
losartan. Voor losartan weegt de afname in kosten ten gevolge van beroerte, voor 95% op tegen de extra medicatiekosten voor losartan ten opzichte van atenolol. De resultaten voor directe kosten per patiënt en de incidentie van beroerte staan samengevat in tabel 1. Voor patiënten zonder beroerte vonden we een gemiddelde levensverwachting van 14 gediscoteerde jaren. Voor patiënten met beroerte was dit 8,9 jaar (eveneens gediscoteerd tegen 1,5%). Kortom, met het voorkomen van één beroerte door losartanbehandeling worden 5,1 levensjaren gewonnen, wat overeenkomt met gemiddeld 0,081 levensjaar per patiënt ( $p = 0,002$ ) (tabel 2). De netto kosten in de met losartan behandelde groep bleken gemiddeld € 51 hoger dan in de met atenolol behandelde groep. De kosteneffectiviteit werd geschat op netto kosten van € 630 per LYG. Inclusie van de kwaliteit van leven resulteert eveneens in een gunstige kosteneffectiviteit van € 863 per QALY. Hiermee blijft de gevonden kosteneffectiviteit ruimschoots beneden het in Nederland gehanteerde afkappunt van € 20.000 per LYG (tabel 2) [24]. De kans dat de gevonden kosteneffectiviteit beneden dit afkappunt ligt, werd op basis van de *bootstrap*-analyse geschat op 97% (figuur 1 en tabel 3).

## Beschouwing

Bij een gelijke bloeddrukverlaging voor losartan en atenolol werd gedurende de LIFE-studie voor losartan een statistisch significante reductie in het aantal beroertes gevonden [14]. In de economische

**Figuur 1**

Cost-effectiveness acceptability curve voor een bereik aan incrementele kosteneffectiviteitsratio's (voor losartan versus atenolol) op de x-as en de waarschijnlijkheid dat een gevonden waarde voor de kosteneffectiviteit onder een bepaalde kosteneffectiviteitsratio valt op de y-as.



**Tabel 3**

De waarschijnlijkheid waarmee behandeling met losartan kosteneffectief is bij verschillende afkappunten voor de kosteneffectiviteitsratio

Kosteneffectiviteitsratio (€)	Waarschijnlijkheid (%)
0	0,46
5.000	0,80
10.000	0,91
15.000	0,95
20.000 <sup>□</sup>	0,97
25.000	0,99
30.000	0,99
35.000	0,99
40.000	0,99

<sup>□</sup> in Nederland gehanteerde informele richtlijn voor de kosten-effectiviteit

analyse toegespitst op de Nederlandse situatie, bleken de kosten ten gevolge van beroerte in de met losartan behandelde groep met € 1076 hoger dan in de groep die gedurende de LIFE-studie met atenolol behandeld werd. Doordat de medicatiekosten in de losartangroep hoger lagen, bleken de netto incrementele directe kosten gemiddeld overeen te komen met € 51. Koppelen we deze netto kosten aan de gewonnen levensjaren ten gevolge van door losartan voorkomen beroertes, dan blijkt de incrementele kosteneffectiviteit € 630 per LYG en € 863 per QALY. Vergelijkbare gunstige economische resultaten op basis van de LIFE-studie werden gevonden voor Zweden en het Verenigd Koninkrijk (respectievelijk € 4188 per QALY en € 3195 per QALY) [25, 26].

Een punt van discussie is dat therapietrouw in de setting van een klinische studie logischerwijs beter is dan die men zal vinden in de dagelijkse praktijk. Doordat gedurende de LIFE-studie in de losartangroep minder bijwerkingen optraden, werd in de met losartan behandelde groep een betere therapietrouw gevonden dan in de groep van patiënten die met atenolol werden behandeld. Een observationele studie van Conlin e.a. [27] bevestigt de bevinding van de LIFE-studie dat losartan in het algemeen beter verdragen wordt dan andere antihypertensiva zoals atenolol. Een volgend punt van discussie betreft het feit dat geneesmiddelengebruik en beroertes geanalyseerd worden over een beperkte tijdshorizon (5,5 jaar). Dit is echter inherent aan de hier door ons gekozen aanpak waarbij de analyse rechtstreeks op de klinische studie wordt verricht. Dit heeft echter ook zijn voordelen: we kunnen uitgaan van exacte waarnemingen in de studie en hoeven geen veronderstellingen te maken. Een ander discussiepunt is de keuze van de vergelijkende behandeling. Met de hedendaagse kennis en ervaring omtrent hypertensiebehandeling zouden ACE-remmers in de LIFE-studie mogelijk een betere vergelijkende behandeling zijn geweest [28, 29]. Tot op heden zijn direct vergelijkende studies van ACE-remmers versus angiotensine-II-antagonisten echter schaars. Ten tijde van het ontwikkelen

van de LIFE-studie was reeds veel bekend over de effectiviteit van atenolol uit placebogecontroleerd onderzoek en de dagelijkse praktijkervaring. Daarnaast worden bètablokkers naast diuretica in de NHG-Standaard aangemerkt als middelen van eerste keus in de behandeling van hypertensie. Dit, samen met de wetenschap dat bètablokkers relatief veel worden gebruikt, maakt dat atenolol voor de Nederlandse situatie een acceptabele vergelijkende behandeling is voor losartan [30, 31]. Hierbij dient echter wel opgemerkt te worden dat verdere direct vergelijkende studies voor ACE-remmers en angiotensine-II-antagonisten in een behoefte zouden voorzien en het opzetten van dergelijke studies zou zeker gestimuleerd moeten worden.

We merken verder op dat klinische onderzoeken zoals de LIFE-studie slechts een zekere mate van bewijs leveren voor meestal selecte patiëntenpopulaties, hetgeen niet zonder meer verondersteld kan worden voor andere patiëntgroepen in de algemene populatie [32]. Verder werden in onze analyse alleen aan beroerte gerelateerde kosten meegenomen en geen kosten voor comorbiditeit en kosten voor andere medicatie dan de studiemedicatie. Er werden echter vrijwel geen statistische verschillen in comorbiditeit gevonden tussen de met losartan en atenolol behandelde patiënten. Verschillen in termen van aantal nieuwe diabetes, incidentie van atriumfibrilleren, effect op albuminurie en eveneens gevonden therapietrouw waren gedurende de LIFE-studie in het voordeel van losartan [14, 17-19]. Dit geeft aan dat onze resultaten gunstiger zouden zijn uitgevallen als we eveneens (directe) kosten voor andere cardiovasculaire aandoeningen, bijwerkingen en comorbiditeit zoals diabetes zouden hebben geïncludeerd.

Onze analyse baseerden wij op de LIFE-studie, uitgevoerd op basis van gegevens uit diverse landen. Het is natuurlijk de vraag in hoeverre de LIFE-studie en dus onze kosteneffectiviteitsstudie representatief is voor de Nederlandse patiëntenpopulatie (er werden namelijk geen Nederlandse patiënten geïncludeerd). Met name

kunnen imperfecties gevonden worden in de verschillen in epidemiologische en demografische karakteristieken. Voor de Nederlandse situatie concluderen wij derhalve dat onze studie gezien kan worden als een indicatie voor relevante gezondheidswinsten van losartan bij hypertensieve patiënten met linkerventrikelhypertrofie tegen slechts geringe additionele kosten. Verdere studies, eventueel ook specifiek gericht op de Nederlandse praktijk situatie, zijn noodzakelijk om onze bevindingen te bevestigen.

## Conclusie

Concluderend kunnen we zeggen dat behandeling met losartan in vergelijking met behandeling met atenolol, op basis van de risicoreductie voor beroerte gevonden in de LIFE-studie, kosteneffectief bleek te zijn voor de Nederlandse situatie. Onze analyse illustreert dat niet alleen de geneesmiddelenprijzen het volledige economische plaatje schetsen. Gezondheidswinsten in termen van bijvoorbeeld voorkómen beroertes kunnen er zodoende voor zorgen dat een initieel duurder geneesmiddel uiteindelijk de meest kosteneffectieve optie behelst. Kortom, naast klinische effectiviteit, veiligheid en ervaring met behandelingsstrategieën zou mogelijk ook de kosteneffectiviteit deel dienen uit te maken van het proces waarin nieuwe klinische behandelingsrichtlijnen worden ontwikkeld.

Voor dit onderzoek is financiële ondersteuning verleend door MSD. AAV heeft sprekersvergoedingen ontvangen van MSD.

## LITERATUUR

- 1 Reitsma JB, Dalstra JA, Bonsel GJ, et al. Cardiovascular disease in the Netherlands, 1975 to 1995: decline in mortality, but increasing numbers of patients with chronic conditions. *Heart*. 1999;82(1):52-6.
- 2 Polder JJ, Takken J, Meerding WJ, et al. Costs of illness in the Netherlands 2003. Bilthoven: RIVM; 2006. [www.rivm.nl/kostenvanziekten/site\\_en](http://www.rivm.nl/kostenvanziekten/site_en).
- 3 Evers SMAA, Engel GL, Ament AJHA. Cost of stroke in the Netherlands from a societal perspective. *Stroke*. 1997;28:1375-81.
- 4 Evers SM, Struijs JN, Ament AJ, et al. International comparison of stroke cost studies. *Stroke*. 2004;35(5):1209-15.
- 5 Peeters A, Bonneux L, Barendregt JJ, et al. Improvements in treatments of coronary heart disease and cessation of stroke mortality rate decline. *Stroke*. 2003;34(7):1610-4.
- 6 Struijs JN, van Genugten ML, Evers SM, et al. Modeling future burden of stroke in the Netherlands: impact of ageing, smoking, and hypertension. *Stroke*. 2005;36(8):1648-55.
- 7 Hannerz H, Nielsen ML. Life expectancies among survivors of acute cerebrovascular disease. *Stroke*. 2001;32:1739-44.
- 8 Niesen LW, Barendregt, Bonneux L, et al; for the Technology Assessment Methods Project Team. Stroke trends in an ageing population. *Stroke*. 1993;24:931-9.
- 9 Bergman L, van der Meulen JHP, Limburg M, et al. Costs of medical care after first-ever stroke in the Netherlands. *Stroke*. 1995;26:1830-6.
- 10 Mancia G, Ambrosioni E, Rosei EA, et al. Blood pressure control and risk of stroke in untreated and treated hypertensive patients screened from clinical practice: results of the ForLife study. *J Hypertens*. 2005;23(8):1575-81.
- 11 Donnan GA, Davis SM, Thrift A. The role of blood pressure lowering before and after stroke. *Curr Opin Neurol*. 2003;16(1):81-6.

- 12 Mancia G. Prevention and treatment of stroke in patients with hypertension. *Clin Ther*. 2004;26(5):631-48.
- 13 Dahlöf B, Devereux R, de Faire U, et al. The Losartan Intervention For Endpoint reduction (LIFE) in hypertension study: rationale, design, and methods. The LIFE Study Group. *Am J Hypertens*. 1997;10(7 Pt 1):705-13.
- 14 Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet*. 2002;359(23):995-1003.
- 15 Díez J. Review of the molecular pharmacology of losartan and its possible relevance to stroke prevention in patients with hypertension. *Clin Ther*. 2006;28:832-48.
- 16 Boersma C, Atthobari J, Gansevoort RT, de Jong-van den Berg LTW, de Jong PE, de Zeeuw D, et al. Pharmacoeconomics of angiotensin II antagonists in type 2 diabetic patients with nephropathy. Implications for decision making. *Pharmacoeconomics*. 2006;24(6):523-35.
- 17 Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, et al. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens*. 2002;20:1879-86.
- 18 Wachtell K, Lehto M, Gerds E, et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol. *J Am Coll Cardiol*. 2005;45(5):712-9.
- 19 Ibsen H, Olsen MH, Wachtell K, et al. Reduction in albuminuria translates to reduction in cardiovascular events in hypertensive patients. Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. *Hypertension*. 2005;45:198-202.
- 20 Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek; evaluatie en actualisatie. Diemen: College voor zorgverzekeringen; 2005.
- 21 Boersma C, Carides GW, Atthobari J, et al. An economic evaluation of losartan-based versus atenolol-based therapy in patients with hypertension and left-ventricular-hypertrophy; results on the LIFE-study adapted to the Netherlands. *Clin Ther*. 2007;29(5):963-71.
- 22 StatLine databank. Centraal Bureau voor de Statistiek. Voorburg/Heerlen: 2006. <http://www.cbs.nl/nl-NL/menu/cijfers/statline/default.htm>.
- 23 Marubini E, Valsecchi MG. Analysing survival data from clinical trials and observational studies. Chichester: Wiley; 1995.
- 24 Bos JM, Postma MJ. Using pharmacoeconomics for policy making: is rational decision making enhanced by applying thresholds for cost-effectiveness? *Expert Rev Pharmacoecon Res*. 2004;4(3):247-50.
- 25 Jonsson B, Carides GW, Burke TA, et al. Cost effectiveness of losartan in patients with hypertension and LVH: an economic evaluation for Sweden of the LIFE trial. *J Hypertens*. 2005;23(7):1425-31.
- 26 McInnes G, Burke TA, Carides G. Cost-effectiveness of losartan-based therapy with hypertension and left ventricular hypertrophy: a UK-based economic evaluation of the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension (LIFE) study. *J Hum Hypertens*. 2006;20(1):51-8.
- 27 Conlin PR, Gerth WC, Fox J, et al. Four-year persistence patterns among patients initiating therapy with the angiotensin II receptor antagonist losartan versus other antihypertensive drug classes. *Clin Ther*. 2001;23(12):1999-2010.
- 28 Bradley HA, Wiysonge CS, Volmink JA, et al. How strong is the evidence for use of beta-blockers as first-line therapy for hypertension? Systematic review and meta-analysis. *J Hypertens*. 2006;24:2131-41.
- 29 Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Atenolol as a comparator in outcome trials in hypertension: a correct choice in the past, but not for the future? *Blood Press*. 2007;16(1):6-12.
- 30 NHG-Standaard Cardiovasculair Risicomanagement (M84), versie 2007. Utrecht: Nederlands Huisartsen Genootschap; 2007. <http://nhg.artsennet.nl/content/resources/>.
- 31 van Gilst WH. Nederland met dank aan de Lancet in zijn achteruit? *Hart Bull*. 2006;37(7):639-49.
- 32 Vandenbroucke JP. Benefits and harms of drug treatments. Observational studies and randomised trials should learn from each other. *BMJ*. 2004;329:2-3.