

Berekeningen op basis van een klinische studie en gegevens van openbare apotheken

Farmaco-economische analyse bij behandeling van hypertensie met angiotensine-II-antagonisten

Cornelis Boersma, Jarir Athhobari, Paul B. van den Berg, Sipke T. Visser, Lolkje T.W. de Jong-van den Berg en Maarten J. Postma

De auteurs zijn werkzaam bij het Groningen Research Institute of Pharmacy (GRID), Rijksuniversiteit Groningen.

Correspondentie: c.boersma@rug.nl.

Kernpunten

- Wij verrichtten kosteneffectiviteits- en kostenminimalisatieanalyse voor de behandeling met olmesartan, losartan, valsartan en irbesartan.
- De vier onderzochte angiotensine-II-antagonisten resulteerden in een behoorlijke bloeddruk daling.
- Op basis van twee analysetechnieken is olmesartan farmaco-economisch gezien gunstiger dan de overige onderzochte angiotensine-II-antagonisten.
- Kosteneffectiviteitsanalyse op basis van een specifiek klinisch onderzoek geeft aan dat olmesartan de meeste complicaties en sterfte kan voorkomen en netto de goedkoopste behandeling biedt.
- Uitgaande van apotheekgegevens in de dagelijkse praktijk blijkt olmesartan consequent lager gedoseerd te worden dan andere angiotensine-II-antagonisten, hetgeen zich uit in lagere kosten.
- Beide methoden hebben hun beperkingen, voor definitieve uitspraken is verder onderzoek noodzakelijk.

Cardiovasculaire ziekte is een belangrijke doodsoorzaak in Nederland. Tevens levert de ziekte met € 5,3 miljard een aanzienlijke bijdrage aan de jaarlijkse uitgaven binnen de gezondheidszorg (9,2% van de totale uitgaven) [1]. Het is al langer bekend dat hypertensie een onafhankelijke risicofactor is voor cardiovasculaire ziekten als myocardinfarct, angina pectoris, beroerte, hartfalen en perifere vaatlijden [2]. Tevens blijkt hypertensie een van de risicofactoren te zijn voor mortaliteit [3]. Er zijn dus mogelijk gezondheidswinsten te behalen en relevante gezondheidszorgkosten te besparen door optimalisering van de antihypertensieve behandeling in Nederland [4]. De in de desbetreffende NHG-Standaard aanbevolen antihypertensieve behandeling hangt af van diverse factoren die veelal samenhangen met de aard van de aandoening (de specifieke hart- of vaatziekte en/of diabetes mellitus) [5]. In dit artikel gaan we met name in op de behandeling van essentiële hypertensie.

Bij essentiële hypertensie wordt mede op basis van kostenoverwegingen soms geadviseerd te starten met een diureticum. Wanneer de streefwaarden voor de bloeddruk daling niet gerealiseerd worden,

Abstract

Pharmacoeconomic analysis of hypertension treatment with angiotensin II antagonists. Calculations on the basis of a clinical study and data from community pharmacies

Objective

The aim of this study was to conduct a pharmacoeconomic analysis for the treatment of essential hypertension with angiotensin II antagonists (All-antagonists). Hypertension is an independent risk factor for cardiovascular disease and results in a heavy burden to society, in terms of both health and costing.

Design

The analysis was twofold: (i) based on a published, prospective, randomised, double-blind clinical trial comparing All-antagonists (cost effectiveness analysis) and (ii) based on daily practice prescription data from community pharmacies (cost minimisation analysis).

Methods

Cost effectiveness analysis was based on comparing blood-pressure lowering with olmesartan, losartan, valsartan and irbesartan. Blood pressures at 8 weeks were introduced in the Framingham risk functions to estimate cardiovascular complications, using an international health economic model developed on the trial. Cost minimisation was performed on prescription data gathered within IADB.nl, a database comprising information of 50 community pharmacies, covering 500,000 patients.

Results

The trial-based analysis showed that with olmesartan the largest lowering of blood pressure was achieved, most complications were averted and costs were lowest, as compared to the other All-antagonists. Daily practice data showed that the trial dosing at 1 DDD was not found in practice. On average, losartan, valsartan and irbesartan were consequently dosed above 1 DDD, whereas olmesartan was dosed below 1 DDD, thus presenting the cheapest option.

Conclusion

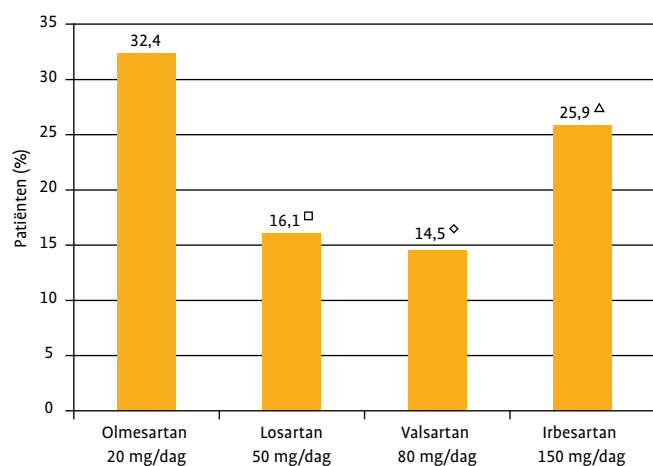
Olmesartan was estimated to be the cheapest option in All-antagonist treatments. Limitations of our study include the dosing in the trial, which does not seem to correspond to Dutch practice, and the absence of effectiveness data regarding daily-practice use.

PW Wetenschappelijk Platform. 2008;2(1):2-7

wordt meestal een bètablokker aan het diureticum toegevoegd. Indien ook de combinatie diureticum + bètablokker niet het gewenste bloeddrukdalende effect heeft, worden calciumantagonis-

Figuur 1

Percentage patiënten met bloeddruk na 8 weken van < 140/90 mmHg op basis van eenmaal daags 20 mg olmesartan, 50 mg losartan, 80 mg valsartan of 150 mg irbesartan



□ p = 0,002 voor losartan versus olmesartan;
◇ p < 0,001 voor valsartan versus olmesartan;
△ p = niet significant voor irbesartan versus olmesartan

ten en/of ACE-remmers in lage doseringen gezien als vervolghtherapie. Waar nodig kan bij deze laatste middelen tevens tot dosisverhogingen overgegaan worden. De antagonisten van de angiotensine-II-AT₁-receptor (All-antagonisten) komen vaak vanwege overwegingen van kosten, ervaring en *evidence* pas dan in beeld als een ACE-remmer niet wordt verdragen. Uit prescriptiegegevens van 500.000 Nederlanders blijkt dat in de periode 2000-2005 circa 4% van de eerste antihypertensivovoorschriften en circa 8% van het totale aantal antihypertensivovoorschriften All-antagonisten betrof (IADB.nl).

Dit artikel gaat in op de farmaco-economie van de behandeling van essentiële hypertensie met All-antagonisten. Met name analyseerden wij de kosten- en effectiviteitsgegevens over olmesartan, losartan, valsartan en irbesartan op basis van een klinische studie van Oparil e.a. [6] en op basis van apotheekaflevergegevens uit de dagelijkse praktijk (IADB.nl). Hiermee volgen we de regels van *good pharmacoeconomic practice* die zo'n tweeledige aanpak voorschrijven: enerzijds een analyse op basis van gerandomiseerd klinisch onderzoek en anderzijds een schatting van de doelmatigheid door gebruik te maken van gegevens uit de dagelijkse praktijk [7-9].

Methoden

Oparil e.a. onderzochten in hun klinische studie de antihypertensieve werkzaamheid van olmesartan, losartan, valsartan en irbesartan bij een groep patiënten met essentiële hypertensie (diastolische bloeddruk 100-115 mmHg) [6]. Patiënten met een recent cardiovasculair incident werden niet in de studie opgenomen. In totaal werden 588 deelnemers gerandomiseerd voor behandeling met de DDD's van olmesartan, losartan, valsartan en irbesartan (respectievelijk 20 mg, 50 mg, 80 mg en 150 mg). Eindpunten van de studie waren de veranderingen in bloeddruk vanaf de start van de studie tot na 2, 4 en 8 weken follow-up (8 weken is een gangbare duur bij onderzoek naar All-antagonisten omdat in de praktijk na een dergelijke periode de maximale bloeddrukdaling bereikt wordt). Na 8 weken werd voor alle vier All-antagonisten een aanzienlijke daling in de diastolische bloeddruk gevonden, maar olmesartan bleek de bloeddruk binnen deze studie significant meer te verlagen dan de drie andere All-antagonisten (11,5 mmHg versus 8,2 mmHg, 7,9 mmHg en 9,9 mmHg bij respectievelijk losartan, valsartan en irbesartan; telkens p < 0,05) [10]. Tevens werd met olmesartan controle van de bloeddruk (lager dan 140 mmHg systolisch en 90 mmHg diastolisch) bereikt bij 32,4% van de patiënten versus 16,1% bij losartan, 14,5% bij valsartan en 25,9% bij irbesartan (figuur 1) [10].

Voor de economische analyse werd uitgegaan van een hypothetische patiëntenpopulatie van 100.000 personen, verdeeld over de bloeddrukwaarden als waargenomen in de klinische studie bij aanvang en na 8 weken follow-up. In feite worden 100.000 patiënten vier keer gevolgd: telkens met als uitgangssituatie die na 8 weken op een van de vier All-antagonisten.

Op basis van dit simulatiemodel heeft Simons de kosten en effecten van olmesartan ten opzichte van losartan, valsartan en irbesartan eerder geanalyseerd voor de situatie in de Verenigde Staten [11]. Het gebruikte model voor de kosteneffectiviteitsanalyse werd daarbij in detail beschreven. Voor onze analyse werd het model aangepast naar de Nederlandse situatie, gebruikmakend van Nederlandse schattingen van de kosten van cardio- en cerebrovasculaire complicaties. De basis van het model van Simons betreft de Framingham-risicofuncties, die het risico beschrijven op elk type complicatie op basis van diverse patiëntkarakteristieken, waaronder bloeddruk, leeftijd en geslacht [12, 13]. Afwezigheid van hypertensie geeft bij overige gelijke risicofactoren binnen een dergelijke functie een lager risico op een complicatie dan wanneer de bloeddruk verhoogd is. Gebruikmakend van dergelijke Framingham-risicofuncties kunnen over termijnen van bijvoorbeeld 1, 3 en 5 jaren de complicaties bij de 100.000 patiënten geschat worden op basis van de verschillende uitgangssituaties behorend bij de vier All-antagonisten. De geanalyseerde uitgangssituaties betroffen: een cohort verdeeld over bloeddrukwaarden conform de studiepopulatie in de klinische trial op t = 0 op olmesartan, dezelfde groep verdeeld over bloeddrukwaarden

Tabel 1**Kosten van cardiovasculaire complicaties in 2006 (€) [12, 13]**

Beroerte	6434
Overige cardiovasculaire ziekten \square	3697
Myocardinfarct	5650
Overige chronische hartziekten \diamond	3052

\square Hiervoor is het gemiddelde genomen van beschikbare schattingen voor hartfalen (€ 5709) en perifere hartziekte (€ 1684).

\diamond Hiervoor is het gemiddelde genomen van beschikbare schattingen voor angina pectoris (€ 4662) en coronaire insufficiëntie (€ 1441).

conform de olmesartan-onderzoekpopulatie op $t = 8$ weken, idem twee dergelijke analyses voor losartan, idem voor valsartan en voor irbesartan (dus in totaal acht analyses).

In het model worden de volgende complicaties geanalyseerd: cardiovasculaire ziekte, beroerte, chronische hartziekte en aan deze aandoeningen gerelateerde sterfte. Door bijvoorbeeld de beroertes zoals berekend voor de beide olmesartananalyses van elkaar af te trekken, volgen de voorkómen beroertes door olmesartanbehandeling. Voor de overige drie All-antagonisten wordt dezelfde berekening gemaakt. Door tevens de kosten van dergelijke complicaties te schatten, kan een kostenminimalisatieanalyse uitgevoerd worden waarin de nettokosten volgen uit medicijnkosten minus de besparingen door de voorkomen complicaties.

De kosten van de complicaties zijn ontleend aan tabel 1 [14, 15], voor sterfte werden geen kosten gerekend. Waar nodig werden de schattingen uit de originele bronnen voor inflatie naar 2006 gecorrigeerd (www.cbs.nl). Voor de prijzen van de All-antagonisten werden de apotheekinkooprijzen gehanteerd (Z-Index, Taxe oktober 2006), omgerekend per tablet of DDD: € 0,70 voor 150 mg irbesartan, € 0,74 voor 50 mg losartan, € 0,62 voor 20 mg olmesartan en € 0,63 voor 80 mg valsartan. De kosten werden gediscoteerd tegen 4% [7]. De formele kosteneffectiviteit is berekend door de netto kosten te delen door de voorkomen complicaties (inclusief sterfte), zodat voor de verschillende middelen de netto kosten per voorkomen complicatie vergeleken kunnen worden.

Omdat het vermoeden bestond dat de dosering in de dagelijkse praktijk (*prescribed daily dose*; PDD) niet overeen zou kunnen komen met de DDD zoals die consequent in de klinische studie is gehanteerd, analyseerden wij tevens de gemiddelde PDD voor alle vier All-antagonisten. Men zou kunnen veronderstellen dat in de dagelijkse praktijk getitreerd wordt naar een PDD totdat de gewenste controle van de bloeddruk bereikt is. Met andere woorden: de effectiviteit van de vier All-antagonisten kan als gelijk worden

verondersteld, maar de benodigde PDD's en daaraan gerelateerde kosten verschillen. Een dergelijke analyse kunnen we kenmerken als een kostenminimalisatieanalyse.

Informatie over het gebruik in de dagelijkse praktijk van de vier All-antagonisten verkregen we uit de database van IADB.nl, waarin aflevergegevens en diverse aanvullende informatie beschikbaar is van 500.000 patiënten bij apotheken in Nederland gedurende de periode 1995-2006. IADB.nl is gevalideerd, representatief voor Nederland en wordt gebruikt voor farmaco-epidemiologisch en farmaco-economisch onderzoek [16, 17]. Maar omdat IADB.nl zijn gegevens voornamelijk betreft vanuit de deelnemende apotheken, heeft IADB.nl meestal geen informatie over de diagnose of de indicatiestelling voor een specifiek recept (voor subgroepen heeft wel koppeling met klinische gegevens plaatsgevonden).

Voor ons onderzoek selecteerden wij patiënten die startten ($t = 0$) met een van de vier All-antagonisten; zij kunnen mogelijk ervoor en/of tegelijkertijd een andere bloeddrukverlager (gehad) hebben. Van deze groep analyseerden wij alle opeenvolgende prescripties.

Daarnaast deden wij additionele analyses, waarbij we de patiënten excludeerden die naast de All-antagonist overige cardiovasculaire comedicatie (ATC-code C01, C02, C03, C07, C08 en C09) en/of diabetesmiddelen (ATC-code A10) gebruikten op $t = 0$. Daarmee is mogelijk de groep van patiënten met essentiële hypertensie beter benaderd, we verwachtten hierdoor de groep patiënten te excludeeren die een All-antagonist hebben ontvangen voor een andere indicatie dan essentiële hypertensie (bijvoorbeeld patiënten met hartfalen zonder hypertensieklachten). Wij berekenden de PDD door het aantal DDD's, conform het actuele voorschrift, te delen door de voorschriftduur (het totale aantal dagen waarvoor een recept is meegegeven). Dit is gedaan voor zowel het eerste recept ($t = 0$) als voor het laatste recept binnen een follow-up-periode van een half jaar ($t = 180$).

Resultaten

Tabel 2 toont de resultaten van de complicaties en de kosten bij 100.000 patiënten op de vier verschillende All-antagonisten, met de bloeddrukdaling gedurende de Oparil-studie [6] als uitgangspunt. Het valt op dat het middel waarmee de grootste bloeddrukverlaging na 8 weken werd bereikt en waarmee dus de meeste complicaties en sterfte voorkomen kunnen worden – olmesartan – tevens netto de goedkoopste behandeling betreft. Tevens kunnen we uit de tabel afleiden dat de kosteneffectiviteit in netto kosten per voorkomen cardiovasculaire complicatie grofweg varieert van € 40.000 tot € 80.000, waarbij olmesartan weer het gunstigste beeld laat zien op basis van de genoemde klinische studie, door meer voorkomen cardiovasculaire complicaties en lagere netto kosten voor olmesartan vergeleken met de andere drie All-antagonisten.

Tabel 3 toont de gemiddelde PDD voor olmesartan, losartan, valsartan en irbesartan, berekend op basis van IADB.nl. Uit de tabel

Tabel 2

Cardiovasculaire complicaties die zijn voorkomen bij patiëntenpopulaties van 100.000 personen op 1 DDD per dag van respectievelijk olmesartan, losartan, valsartan en irbesartan op korte en lange termijn (1 en 5 jaar); corresponderende geneesmiddelkosten en besparingen op complicaties in 2006 (€; 4% discontering) en netto kosten per voorkomen complicatie

Middel	Olmesartan		Losartan		Valsartan		Irbesartan	
	1	5	1	5	1	5	1	5
Duur (jaren)								
Voorkomen complicaties [□]								
• beroerte	27	313	18	209	16	187	25	287
• overige cardiovasculaire ziekten	288	1080	182	647	168	641	254	903
• myocardiinfarct	123	636	79	392	89	365	111	550
• overige chronische hartziekten	63	181	37	111	20	123	51	146
• cardiovasculaire sterfte	24	361	17	230	14	201	24	334
Totaal	525	2571	333	1589	307	1517	465	2220
Geneesmiddelkosten (miljoen €)	22,6	104,8	27,0	125,1	23,0	106,4	25,6	118,3
Besparingen (miljoen €)	2,1	9,0	1,3	5,6	1,3	5,3	1,9	7,8
Netto kosten (miljoen €)	20,5	95,8	25,7	119,5	21,7	101,1	23,7	110,5
Netto kosten per voorkomen complicatie (1000 €) [◇]	39,1	38,9	77,1	78,6	70,7	69,7	50,9	52,1

[□] Ongedisconteerd.

[◇] Complicaties gediscoteerd tegen 1,5 % conform de Nederlandse richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek [7].

Tabel 3

Aantal patiënten (n), gemiddelde prescribed daily dose (PDD) en standaarddeviatie (SD) bij eerste voorschrift (t = 0) (olmesartan, losartan, valsartan en irbesartan) en na 180 dagen (t = 180) voor alle startende gebruikers, gebruikers zonder cardiovasculaire comedicatie op t = 0 en gebruikers zonder antidiabetische comedicatie

Middel	Olmesartan		Losartan		Valsartan		Irbesartan	
	n	PDD (SD)	n	PDD (SD)	n	PDD (SD)	n	PDD (SD)
Alle patiënten								
t = 0	49	0,89 (0,28) [□]	7636	1,05 (0,29) [□]	2062	1,16 (0,38) [□]	4421	1,22 (0,54) [□]
t = 180	30	0,88 (0,32)	4754	1,19 (0,44) [□]	1289	1,33 (0,49) [□]	2650	1,38 (0,50) [□]
Zonder cardiovasculaire comedicatie								
t = 0	21	0,88 (0,22) [□]	2733	1,04 (0,26) [□]	730	1,16 (0,37) [□]	1709	1,18 (0,58) [□]
t = 180	12	0,88 (0,24)	1668	1,18 (0,41) [□]	473	1,33 (0,48) [□]	1006	1,34 (0,49) [□]
Zonder diabetesmiddelen								
t = 0	38	0,87 (0,23) [□]	6574	1,04 (0,28) [□]	1791	1,16 (0,37) [□]	3745	1,21 (0,55) [□]
t = 180	24	0,92 (0,33)	4051	1,19 (0,45) [□]	1122	1,32 (0,48) [□]	2226	1,37 (0,50) [□]

[□] De PDD verschilt hier statistisch significant (op basis van de t-toets; p < 0,05) van 1 DDD (zoals voor alle vier AII-antagonisten opgenomen in het model).

blijkt duidelijk dat voor startende patiënten bij geen van de vier AII-antagonisten de DDD ook daadwerkelijk overeenkomt met de gemiddelde PDD van het eerste voorschrift, zoals we dat op basis van praktijkgegevens vinden. Met name olmesartan wordt initieel lager gedoseerd en de overige drie AII-antagonisten hoger. Olmesartan is ook na een half jaar nog constant lager gedoseerd met een gemiddelde PDD van 0,88. Voor de drie overige AII-antagonisten neemt de gemiddelde PDD toe in de tijd tot 1,19, 1,33 en 1,38 voor respectievelijk losartan, valsartan en irbesartan. Een vergelijkbaar beeld is te zien voor de subgroepen van patiënten zonder cardiovasculaire of antidiabetische comedicatie. De kosten per patiënt per jaar op olmesartan, losartan, valsartan en irbesartan zouden – conform de dosering op $t = 180$ bij patiënten zonder cardiovasculaire comedicatie – respectievelijk € 201, € 321, € 306 en € 353 bedragen.

Beschouwing

Wij berekenden de kosten en effecten van behandeling met vier verschillende AII-antagonisten op basis van een klinische studie waarin consequent per AII-antagonist 1 DDD per dag gedoseerd werd. Gebruikmakend van een internationaal ontwikkeld model op één specifieke klinische studie en Nederlandse prijzen voor medicatie en complicaties, blijkt uit onze berekeningen dat olmesartan voor de studiepopulatie de meeste cardiovasculaire complicaties voorkomt, de meeste sterfte voorkomt, de minste medicatiekosten met zich meebrengt, de meeste besparingen op complicaties bereikt en de laagste netto kosten per voorkomen complicatie oplevert. Waar alle vier de AII-antagonisten in een behoorlijke bloeddrukverlaging resulteren, steekt olmesartan farmaco-economisch gezien gunstig af tegen de drie overige middelen.

Bij de analyse dient opgemerkt te worden dat de cardiovasculaire complicaties als harde eindpunten niet geregistreerd werden, maar slechts geschat konden worden op basis van de bereikte bloeddrukverlaging. Tevens was ons uitgangspunt één individuele klinische studie, met als voordeel een grote interne validiteit maar als nadeel mogelijk een beperkte externe validiteit. Hogere externe validiteit zou bijvoorbeeld bereikt kunnen worden door een dergelijke analyse te baseren op meerdere studies, idealiter in een formele meta-analyse.

Wij vroegen ons echter af in hoeverre de dosering van 1 DDD voor het gebruik in de praktijk relevant is. De dosering van 1 DDD per dag in de trial wordt als zodanig niet in de praktijk waargenomen. Uitgaande van dagelijkse praktijkgegevens uit IADB.nl wordt olmesartan gemiddeld consequent lager gedoseerd dan losartan, valsartan en irbesartan die in termen van DDD's aanzienlijk hoger gedoseerd worden. Ook lijkt er voor de laatste drie middelen titratie plaats te vinden, vanuit een initiële gemiddelde dosering van 1,04 DDD losartan per dag naar 1,18 na ongeveer een half jaar en vanuit initieel 1,18 en 1,16 DDD per dag naar 1,34 en 1,33 voor respectievelijk valsartan en irbesartan. Vertaling van dergelijke doseringen naar kosten toont

– evenals de trial – dat olmesartan de goedkoopste behandeling van de vier AII-antagonisten biedt. Effectiviteitgegevens en de bloeddruk bij aanvang van de behandeling zijn echter onbekend voor de dagelijkse praktijkgegevens uit IADB.nl. In die zin is onze kostenminimalisatieanalyse dus beperkt; we weten niet in hoeverre aan de vooronderstelling van gelijke effectiviteit is voldaan.

De studie van Simons [11] voor de Verenigde Staten liet vergelijkbare gegevens zien als wij vonden voor de Nederlandse situatie. Andere studies die het verschil in effectiviteit – in termen van bloeddrukverlaging – van olmesartan en andere AII-antagonisten onder de loep namen, zoals de meta-analyse van Conlin e.a. en Püchler e.a. [18, 19] en studies van Stumpe e.a. [20, 21], vonden vergelijkbare resultaten voor de bloeddrukverlaging als gevonden gedurende de Oparil-trial [6]. Meestal werd hierbij ook consequent van een dosering van 1 DDD per dag uitgegaan. Tevens werden incidenties voor bijwerkingen gevonden die voor alle AII-antagonisten vergelijkbaar waren [6]. Naar kosten van eventuele bijwerkingen, die afhankelijk zijn van de aard en ernst van de bijwerking, is in onze farmaco-economische studie niet gekeken.

Mocht de in de praktijk bereikte bloeddrukverlaging voor de vier AII-antagonisten gelijk zijn, dan zou dit logischerwijs resulteren in evenveel voorkomen cardiovasculaire complicaties voor deze AII-antagonisten volgens de Framingham-risicofuncties. Dit zou suggereren dat olmesartan op basis van kostenoverwegingen (op basis van 1 DDD en PDD) als gunstigste zou afsteken ten opzichte van de andere AII-antagonisten.

Concluderend kunnen we stellen dat wij met twee farmaco-economische methoden een aanwijzing vinden dat olmesartan van de onderzochte AII-antagonisten de goedkoopste behandeling biedt, op basis van een theoretisch model en op basis van dagelijkse praktijkgegevens uit openbare apotheken. Over de effectiviteit van olmesartan versus de overige AII-antagonisten in de dagelijkse praktijk valt echter vooralsnog geen uitspraak te doen, aangezien onze praktijkgegevens uitsluitend geneesmiddelgebruik betreffen en niet de klinische uitkomsten zoals bloeddruk. Verder onderzoek naar de effectiviteit van de doseringen in de dagelijkse praktijk en verdere vergelijking van de actuele patiëntenpopulaties op de vier AII-antagonisten op diverse relevante karakteristieken in de behandeling van essentiële hypertensie is nodig alvorens definitieve uitspraken gedaan kunnen worden. Idealiter zou dan een prospectieve studie voor AII-antagonisten opgezet dienen te worden waarbij de verschillende middelen getitreerd worden naar een dosis waarbij een nagestreefde bloeddruk gerealiseerd wordt en waarbij alle effecten – inclusief harde eindpunten – en actuele (directe en indirecte) kosten gedurende de gehele follow-up meegenomen worden.

Voor deze studie werd een financiële bijdrage ontvangen van Daiichi Sankyo Nederland. Wij danken drs. E. Fischer (Daiichi Sankyo) en dr. A.A. Voors (Universitair Medisch Centrum Groningen) voor commentaren op concepten van dit artikel.

LITERATUUR

- 1 Slobbe LCJ, Kommer GJ, Smit JM, et al. Kosten van ziekten in Nederland 2003. Zorg voor euro's. I. Bilthoven: RIVM, Centrum voor Volksgezondheid en Toekomst Verkenningen; 2006. (www.kostenvanziekten.nl).
- 2 Kannel WB. Blood pressure as a cardiovascular risk factor: prevention and treatment. *JAMA*. 1996;275(20):1571-6.
- 3 Lopez AD, Mathers CD, Ezzati M, et al. Global and regional burden of disease and risk factors, 2001: systematic analysis of population health data. *Lancet*. 2006;367:1747-57.
- 4 Scheltens T, Bots ML, Numans ME, et al. Awareness, treatment and control of hypertension: the 'rules of halves' in an era of risk-based treatment of hypertension. *J Hum Hypertens*. 2007;21:99-106.
- 5 NHG-Standaard Cardiovasculair Risicomanagement (M84), versie 2007. (<http://nhg.artsennet.nl/content/resources/>)
- 6 Oparil S, Williams D, Chrysant SG, et al. Comparative efficacy of olmesartan, losartan, valsartan, and irbesartan in the control of essential hypertension. *J Clin Hypertens*. 2001;3(5):283-91.
- 7 Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, geactualiseerde versie. Diemen: College voor zorgverzekeringen; 2006.
- 8 Oostenbrink JB, Bouwmans CAM, Koopmanschap MA, et al. Handleiding voor kostenonderzoek. Methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg (geactualiseerde versie 2004). Diemen: College voor zorgverzekeringen; 2004.
- 9 Procedure beoordeling intramurale geneesmiddelen. Diemen: College voor zorgverzekeringen; 2006.
- 10 Oparil S, Silfani TN, Walker JF. Role of angiotensin receptor blockers as monotherapy in reaching bloodpressure goals. *Am J Hypertens*. 2005;18:287-94.
- 11 Simons WR. Comparative cost effectiveness of angiotensin II receptor blockers in a US managed care setting. Olmesartan medoxomil compared with losartan, valsartan, and irbesartan. *Pharmacoeconomics*. 2003;21(1):61-74.
- 12 Anderson KM, Odell PM, Wilson, Kannel WB. Cardiovascular disease risk profiles. *Am Heart J* 1990;121:293-8.
- 13 Odell PM, Anderson KM, Kannel WB. New models for predicting cardiovascular events. *J Clin Epidemiol*. 1994;47 (6):583-92.
- 14 Boersma C, Radeva JI, Koopmanschap MA, et al. Economic evaluation of valsartan in patients with chronic heart failure: results from Val-HeFT adapted to The Netherlands. *J Med Economics*. 2006;9:121-31.
- 15 Atthobari J, Asselbergs FW, Boersma C, et al, for the PREVEND-IT Study Group. Cost-effectiveness of screening for albuminuria with subsequent furosemide treatment to prevent cardiovascular events: a pharmacoeconomic analysis linked to the prevention of renal and vascular endstage disease (PREVEND) study and the prevention of renal and vascular endstage disease intervention trial (PREVEND-IT). *Clin Ther*. 2006;28:432-44.
- 16 Klok RM, Boersma C, Oosterhuis I, et al. Switch patterns before and after patent expiry of omeprazole: a case study in the Netherlands. *Aliment Pharmacol Ther*. 2006;23(11):1595-600.
- 17 Boersma C, Klok RM, Bos JM, et al. Drug costs developments after patent expiry of enalapril, fluoxetine and ranitidine. A study conducted for the Netherlands. *Appl Health Econ Health Policy*. 2005;4(3):191-6.
- 18 Conlin PR, Spence JD, Williams B, et al. Angiotensin II antagonists for hypertension: are there differences in efficacy? *Am J Hypertens*. 2000;13:418-26.
- 19 Püchler K, Laeis P, Stumpe K. Blood pressure response, but not adverse event incidence correlates with dose of angiotensin II antagonist. *J Hypertens*. 2001;19(Suppl 1):S41-8.
- 20 Stumpe KO, Ludwig M. Antihypertensive efficacy of olmesartan compared with other antihypertensive drugs. *J Hum Hypertens*. 2002;16(Suppl 2):S24-8.
- 21 Stumpe KO. Olmesartan compared to other angiotensin II antagonists: head-to-head trials. *Clin Ther*. 2004;26(Suppl A):A33-7.

Benzbromaron terecht weer beschikbaar tegen jichtaanvallen

Toine Egberts

Voor de preventie van jichtaanvallen was het uricosuricum benzbromaron volgens het *Farmacotherapeutisch Kompas* jarenlang het middel van eerste keuze. In 2003 werd benzbromaron uit de handel genomen, vanwege het vermeende risico op fulminante hepatitis als ernstige bijwerking. De patiënten die goed reageerden op benzbromaron moesten daarom noodgedwongen op een andere therapie gezet worden. Allopurinol was het meest voor de hand liggende alternatief.

50 patiënten met jicht die voorheen goed reageerden op monotherapie met benzbromaron en die de polikliniek reumatologie van het Medisch Centrum Leeuwarden bezochten, werden op geprotocolleerde wijze behandeld met allopurinol. In de eerste fase werden ze volgens een opbouwschema behandeld met 200-300 mg/d. De patiënten bij wie het urinezuurgehalte in serum binnen twee maanden niet gedaald was tot <0,30 mmol/l, werden in tweede instantie behandeld met de combinatie allopurinol (dezelfde dosering als in fase 1) plus probenecide (tweemaal daags 500 mg).

Van de 32 patiënten die de eerste fase volbrachten, bereikten 8 (25%) het behandeldoel. Daarmee bleek probenecide bij deze behandelgroep minder effectief dan benzbromaron. 5 patiënten konden probenecide niet verdragen, met name vanwege huidbijwerkingen. Van de 14 patiënten die op de combinatie met probenecide gezet werden, bereikten 12 (86%) het behandeldoel, hetgeen qua effectiviteit vergelijkbaar is met benzbromaron. De auteurs concluderen dan ook dat benzbromaron de effectiefste goed verdraagbare therapie is voor patiënten met jicht ter preventie van aanvallen en pleiten voor hernieuwde beschikbaarheid van dit middel (wat inmiddels een feit is).

Reinders MK, van Roon EN, Houtman PM, Brouwers JR, Jansen TL. Biochemical effectiveness of allopurinol and allopurinol-probenecid in previously benzbromarone-treated gout patients. *Clin Rheumatol*. 2007;26(9):1459-65.

Zie ook het artikel op blz. WP19.