

Masteroppgave i Samfunnsfarmasi for graden
Master i Farmasi ved Universitetet i Tromsø

En legemiddeløkonomisk analyse av
acetylsalisylsyre som primærprofylakse mot
hjerte- og karsykdommer



Heidi-Mirelle Eriksen

Veiledere:

Jan Marcus Sverre og Frederik Kristensen

1 Innhold

2	Sammendrag	5
3	Bakgrunn	8
4	Problemstilling	11
4.1	Mål.....	12
4.2	Delmål.....	12
5	Beskrivelse av risikofaktorer for hjerte- og karsykdom	13
5.1	Modifiserbare risikofaktorer	13
5.2	Ikke-modifiserbare risikofaktorer.....	23
5.3	Hjerte- og karsykdommer.....	25
6	Behandlingsalternativer ved forebygging av hjerte- og karsykdom	29
6.1	Ikke-medikamentelle behandlingsalternativer	29
6.2	Medikamentelle behandlingsalternativer	30
7	Beregning av total risiko, og retningslinjer ved primær forebygging av kardiovaskulære sykdommer	35
8	Beskrivelse av legemidlet og bruksområdet	37
8.1	ATC-gruppe.....	37
8.2	Indikasjon	37
8.3	Farmakologi.....	37
9	Metode for datainnsamling	41
9.1	Litteratursøk.....	41
10	Klinisk dokumentasjon	44
10.1	De kliniske studiene.....	44
10.2	Meta-analyser	47
11	Metode for de legemiddeløkonomiske analysene	49
11.1	Beskrivelse.....	49
11.2	Analysenes tidsperspektiv	50
11.3	Forutsetninger og begrensninger.....	50
12	Klinisk dokumentasjon som de legemiddeløkonomiske analysene bygger på	51
12.1	TPT.....	51
12.2	HOT.....	55
12.3	PPP.....	59
13	Ressursbruk	62
13.1	Ressursbruk hjerneslag.....	64
13.2	Ressursbruk hjerteinfarkt	69

13.3	Ressursbruk gastrointestinale blødninger.....	73
14	Kostnader.....	77
14.1	Legemidler.....	77
14.2	Sykehus.....	78
14.3	Transport.....	80
14.4	Lege.....	81
14.5	Døgnrehabilitering i en rehabiliteringsavdeling.....	84
14.6	Sykehjem.....	84
14.7	Hjemmesykepleier/ hjelpepleier.....	85
14.8	Diskontering.....	86
15	Resultater.....	88
15.1	Samlede kostnader.....	88
15.2	ICER - Thrombosis Prevention Trial.....	89
15.3	ICER – Hypertension Optimal Treatment.....	90
15.4	ICER - Primary Prevention Project.....	91
16	Sensitivitetsanalyse.....	92
16.1	Effekt.....	92
16.2	Hjerneslag.....	92
16.3	Hjerteinfarkt.....	93
16.4	Gastrointestinal blødning.....	93
16.5	Resultat av sensitivitetsanalysen.....	94
17	Diskusjon.....	96
17.1	Behandlingens intensjon.....	96
17.2	Behandlingens varighet.....	98
17.3	Dokumentasjon av klinisk effekt.....	99
17.4	Legemidlets kostnadseffektivitet.....	100
17.5	Andre legemiddeløkonomiske analyser.....	113
17.6	Oppfølging.....	116
18	Konklusjon.....	117
19	Referanser.....	118

2 Sammendrag

Bakgrunn

En rekke faktorer bidrar til økt risiko for utvikling av hjerte- og karsykdom. Noen av dem vi kjenner til i dag er høyt blodtrykk, høyt kolesterolnivå, røyking, overvekt, inaktivitet, diabetes, kjønn, alder og familiær hjerte- og karsykdom. De vanligste årsakene til kardiovaskulære sykdommer er arteriosklerose og trombotiske tilstander. Ved primærprofylakse av hjerte- og karsykdommer finnes det flere alternativer, både medikamentelle og ikke-medikamentelle tiltak. De sistnevnte er motivasjon til røykestopp, og en sunnere livsstil. Flere av legemidlene som benyttes i den primærforebyggende behandlingen har innvilget forhåndsgodkjent refusjon, for eksempel kolesterolsenkende og legemidler mot høyt blodtrykk.

Acetylsalisylsyre (Albyl-E®) er allerede veletablert ved sekundærforebygging av hjerte- og karsykdom. Verdens helseorganisasjon (WHO) anbefaler primærforebyggende behandling med acetylsalisylsyre (ASA) hos pasienter med forhøyet risiko for utvikling av hjerte- og karsykdom. Per i dag ytes det ikke generell refusjon til forebyggende behandling med lavdosert ASA. Det er behov for å kartlegge hvorvidt primærforebygging av kardiovaskulære sykdommer med ASA viser seg å være en god utnyttelse av samfunnets begrensede ressurser

Problemstilling

Hensikten med oppgaven er å belyse hvorvidt Albyl-E® oppfyller de faglige kriteriene for refusjon ved primærforebygging av hjerte- og karsykdommer.

I henhold til Legemiddelforskriftens § 14-13 d skal kostnadene ved bruk av Albyl-E® stå i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi for at legemiddelet skal kunne ansees som refusjonsverdig. Et delmål i denne masteroppgaven er derfor å utføre en legemiddeløkonomisk analyse, i en aktuell risikopopulasjon for utvikling av kardiovaskulær sykdom.

Materiale og metode

Grunnlaget for de legemiddeløkonomiske analysene var hentet fra tre kliniske studier; Hypertension Optimal Treatment Trial (HOT), Primary Prevention Project (PPP) og Thrombosis Prevention Trial (TPT). Analysene ble utført som tre separate legemiddeløkonomiske analyser etter retningslinjer utarbeidet av Statens Legemiddelverk. Den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen (ICER) ga kostnad per unngåtte kardiovaskulære hendelse. Norsk legemiddelhåndbok og Norsk elektronisk legebok ble brukt som grunnlag for ressursbruk ved hjerteinfarkt, hjerneslag og gastrointestinale (GI) blødninger. Norske enhetskostnader ble benyttet for å verdisette ressursbruken i analysemodellene. Gjennomsnittlig direkte kostnad ble beregnet for én hendelse av hjerteinfarkt, hjerneslag eller gastrointestinal blødning.

Det ble utført sensitivitetsanalyser for å belyse hvorvidt endringer knyttet til kostnader og effekter påvirket ICER.

Resultat

Resultatene fra analysene viste at behandling med lavdosert ASA som primærforebyggende tiltak, er en kostnadseffektiv strategi for pasienter med høy risiko for utvikling av hjerte- og karsykdom. Kostnadene i TPT-studien viste at kostnader knyttet til behandling med ASA var lavere enn i placebogruppen, i tillegg til at behandlingseffekten var bedre. Resultatene fra PPP-analysen ga en kostnad på 47 126 norske kroner (NOK) per unngåtte kardiovaskulære hendelse. Resultatene fra HOT-analysen ga en ICER på 151 577 NOK.

Sensitivitetsanalysene viste at antall hjerneslag i intervensjonsgruppen var en faktor som bidro i høyest grad til endringer i ICER.

Diskusjon

Det første faglige kriteriet tilsier at legemidlet skal brukes ved behandling av alvorlige sykdommer, eller risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom. Det er anerkjent at kardiovaskulære sykdommer er lidelser som betraktes som alvorlige. Kardiovaskulære sykdommer er de sykdommene som krever flest liv her til

lands, og globalt. Utviklingen av trombotisk plakk er sentralt i utviklingen av iskemiske lidelser. Siden aktivering av blodplater spiller en kritisk rolle for utvikling av tromboemboliske sykdommer, er blodplatehemmere en viktig del av behandlingen.

Det andre kriteriet tilsier at sykdommen eller risiko for sykdom medfører behov for gjentatt behandling over en langvarig periode. I preparatomtalen for Albyl-E® er doseringen ved aterosklerotisk sykdom og ved høy risiko for kardiovaskulære hendelser 75 – 160 mg daglig.

På bakgrunn av flere publiserte kliniske studier og meta-analyser som undersøkte effekten av ASA som primærprofylaktisk behandling blant pasienter uten etablert hjerte- og karsykdom, er det rimelig å anta at det finnes god dokumentasjon på effekten av ASA, og dermed oppfyller det tredje kriteriet.

Det fjerde kriteriet tilsier at kostnadene ved bruk av legemidlet skal stå i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi. Det er antatt på bakgrunn av resultatene fra de tre legemiddeløkonomiske analysene, at ASA er et tilsynelatende kostnadseffektivt behandlingalternativ ved primærprofylakse av kardiovaskulære sykdommer.

Konklusjon

Den overordnede konklusjonen fra denne oppgaven er at ASA er et refusjonsverdig behandlingalternativ for primærforebyggende behandling av pasienter med forhøyet risiko for hjerte- og karsykdommer. Vurderingen om hvorvidt ASA bør innvilges forhåndsgodkjent refusjon i denne indikasjonen er derfor i hovedsak knyttet til spørsmålet om prioritering av ressurser knyttet til de budsjettmessige konsekvensene av innvilgelse av slik refusjon.

3 Bakgrunn

Hjerte- og karsykdommer forårsaker omtrent 40 % av alle dødsfall i Norge, og er dermed den hyppigste dødsårsaken her til lands. I 2006 utgjorde dette 14 654 personer (1). Dødelighetsraten av hjerte- og karsykdom har i de siste 25 – 30 årene vist jevn nedgang i antall dødsfall, især i de yngre aldersgrupper (2). En nylig publisert artikkel fra Folkehelseinstituttet viser likevel at det ser ut til at den jevne nedgangen av dødsfall forårsaket av hjerte-karsykdommer har stagnert for de under 65 år (3).

Hjerte-, kar- og slagregisteret i Helse Vest (HKS-registeret) viste i perioden 1992 – 2001 en svak økning i innleggelsesrate for sykdommer i sirkulasjonsorganene. På samme tid var det redusert dødelighet. Innleggelsesratene for første gangs akutt hjerteinfarkt viste nedgang i perioden 1992 – 2000, for deretter å øke i år 2001 (4). Den sistnevnte endringen i hjerteinfarktmorbiditet kan ses i sammenheng med nye felles retningslinjer for diagnostisering av hjerteinfarkt, som først ble tatt i bruk i år 2001 (5). Det innlegges ca. 12 000 – 15 000 personer årlig med akutt hjerteinfarkt ved norske sykehus (6, 7).

Det har vært diskusjon om nedgangen i dødelighet forårsaket av hjerteinfarkt skyldes nedgang i insidens av sykdom, lavere letalitet eller begge deler. Nedgangen i insidens skyldes antakeligvis bevisstgjøring og endring i tiltak knyttet til livsstil og farmakologisk forebyggende behandling. For eksempel kom behandling med legemidler mot høyt blodtrykk og høyt kolesterol for fullt på henholdsvis 1980- og 1990-tallet (8). Nedgang i letalitet skyldes trolig bedre behandlingstilbud (9, 10). Ved angina eller hjerteinfarkt behandles pasientene med såkalt ballongutvidelse, perkutan koronar intervensjon (PCI) eller by-pass operasjoner (8).

Siden 1930 har tilfeller av hjerneslag blant menn og kvinner sunket. Antall hjerneslag blant menn er halvert, og hos kvinner antallet hjerneslag redusert med 70 %. Det er likevel flere kvinner enn menn som rammes av slag. Dødeligheten er lavere blant kvinner enn blant menn (11). Det er estimert at ca. 15 000 personer per i dag får hjerneslag årlig, hvorav 11 000 av slagene er førstegangsslag (12).

Det er flere faktorer som bidrar til økt risiko for hjerte- og karsykdom. Med risikofaktorer menes individuelle egenskaper eller eksposisjoner som øker risikoen for utvikling av sykdom. De ikke-modifiserbare risikofaktorene er alder, kjønn og familiær hjerte- og karsykdom. De modifiserbare risikofaktorene vi kjenner til i dag, er blant annet usunt kosthold, overvekt, for lite fysisk aktivitet, røyking, høyt blodtrykk, høye kolesterolverdier og diabetes (13). Det er mulig å påvirke nivået av disse risikofaktorene med livsstilsintervensjoner og/eller medikamentelt, og dermed å forebygge utvikling av sykdom. For koronar hjertesykdom er først og fremst høye kolesterolverdier, røyking og høyt blodtrykk de største risikofaktorene, etterfulgt av diabetes, abdominal fedme og fysisk inaktivitet (6, 14). For hjerneslag er høyt blodtrykk viktigste risikofaktor (14, 15).

Ved etablert hjerte- og karsykdom er det utarbeidet terapianbefalinger (16, 17) for forebygging av en ny kardiovaskulær hendelse, såkalt sekundærprofylakse. Primærprofylakse av hjerte- og karsykdommer er derimot tiltak rettet mot personer med forhøyet risiko, men uten klinisk kjent eller etablert hjerte- og karsykdom (13). Primærforebygging av hjerte- og karsykdommer omfatter både ikke-medikamentelle og medikamentelle tiltak. Det finnes en god del dokumentasjon på hvem som bør intervenseres på bakgrunn av deres totale risiko for utvikling av hjerte- og karsykdom (13, 18). Dersom ikke-medikamentelle tiltak ikke reduserer risiko for utvikling av sykdom i tilstrekkelig grad, må farmakologiske tiltak vurderes. Ved bruk av et enkelt risikoscoreverktøy beregnes 10-års risiko for utvikling av kardiovaskulær sykdom. Dersom risikoen for hjerte- og karsykdom overstiger 20 % er det vanlig å anta at det foreligger en behandlingsindikasjon (17, 19). Avhengig av hvor høy den totale risiko for kardiovaskulær sykdom er, vil det ved primærprofylakse være indisert å benytte legemidler fra en eller flere av følgende legemiddelgrupper; legemidler mot hypertensjon, kolesterolsenkende legemidler, antidiabetika eller blodplatehemmere.

Både kolesterolsenkende behandling og hypertensjonsbehandling er veldokumenterte intervensjoner ved primærforebygging av hjerte- og karsykdommer (20). De fleste av legemidlene ved behandling av hypertensjon og hyperkolesterolemi som primærprofylakse har fått innvilget forhåndsgodkjent refusjon (21) etter blåreseptforskriftens § 2 (22).

Acetylsalisylsyre (Albyl-E®) er en veletablert førstelinjebehandling i kombinasjon med antihypertensiva og kolesterolsenkende legemidler ved sekundærforebygging av kardiovaskulære sykdommer. Dette såfremt Albyl-E® ikke er kontraindisert (17). Flere studier viser at acetylsalisylsyre (ASA) som primærforebyggende tiltak kan redusere risiko for hjerte- og karsykdommer i ulike pasientgrupper med forhøyet risiko for slik sykdom (23-25).

I det ytes imidlertid ikke forhåndsgodkjent refusjon for ASA, verken i primær- eller sekundærforebyggende behandling.

4 Problemstilling

For at et legemiddel skal kunne innvilges forhåndsgodkjent refusjon, må de faglige kriteriene som gjelder for slik refusjon være oppfylt. I Legemiddelforskriften kapittel 14 (26) står følgende kriterier beskrevet for at et legemiddel kan innvilges forhåndsgodkjent refusjon:

- ”a) legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom,*
- b) sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i bokstav a medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode,*
- c) legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon, og*
- d) kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling”*

Det ytes ikke forhåndsgodkjent refusjon for ASA ved primærprofylakse mot hjerte- og karsykdommer, til tross for at behandlingsanbefalinger (13, 18) indikerer at dette kan være hensiktsmessig for de med forhøyet risiko. Videre er de daglige legemiddelkostnadene ved profylaktisk behandling med ASA lave. Det er imidlertid uklart om det er manglende refusjonsverdighet i den gitte indikasjonen, eller andre årsaker til at det ikke er innvilget forhåndsgodkjent refusjon ved slik behandling med ASA.

4.1 Mål

Målsettingen med denne oppgaven er å belyse hvorvidt behandling med ASA oppfyller de faglige kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon ved primærforebygging av hjerte- og karsykdommer, i tråd med Legemiddelforskriften § 14-13.

4.2 Delmål

I henhold til Legemiddelforskriftens § 14-13 d skal kostnadene ved bruk av Albyl-E® stå i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdien, og til kostnader forbundet med alternativ behandling dersom legemidlet skal kunne anses som refusjonsverdig. Et delmål i denne masteroppgaven er å danne grunnlag for vurdering om det er sannsynlig at primærforebygging av hjerte- og karsykdom med ASA kan anses som en kostnadseffektiv intervensjon. Hvorvidt dette er tilfelle, vil avhenge av hvilken total risiko for sykdom pasientene som er målgruppene har for intervensjon. Det utføres derfor tre legemiddeløkonomiske analyser basert på resultater fra ulike kliniske studier der pasienter varierer med hensyn til risikoprofil. Analysene vil utføres i tråd med de norske retningslinjene for legemiddeløkonomiske analyser (27).

5 Beskrivelse av risikofaktorer for hjerte- og karsykdom

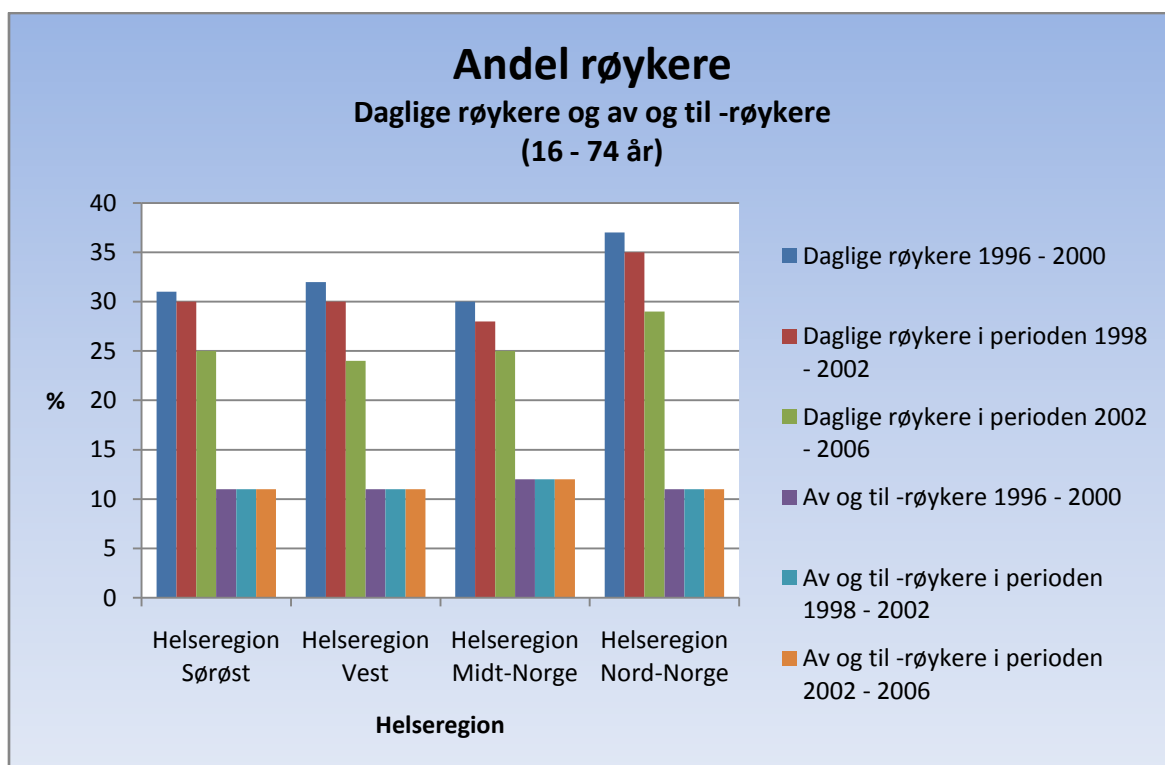
Hjerte- og karsykdommer har en multifaktoriell etiologi. Risikofaktorene deles inn i modifierbare risikofaktorer og ikke-modifierbare risikofaktorer. De modifierbare er risikofaktorer som kan påvirkes i positiv eller negativ retning, og dermed endre risiko for sykdom. Eksempler på slike risikofaktorer er røyking, mosjon og hypertensjon. De ikke-modifierbare risikofaktorene er kjønn, alder og familiær hjerte- og karsykdom (28-30). De ulike risikofaktorene påvirker hverandre gjensidig. Dette medfører at den samlede risikoen for hjerte- og karsykdom kan øke med mer ved flere moderat forhøyede risikofaktorer kombinert, enn ved én enkelt forhøyet risikofaktor alene (18, 31).

De risikofaktorene som er sterkest assosiert med koronar hjertesykdom er hyperkolesterolemi, røyking og hypertensjon, etterfulgt av diabetes, abdominal fedme og fysisk inaktivitet (14). Ved hjerneslag er hypertensjon den viktigste risikofaktoren (14). Røyking utgjør også en betydelig risiko for hjerneslag (11).

5.1 Modifierbare risikofaktorer

Røyking

I år 2000 røykte ca. 31 % daglig av den norske befolkningen i alderen 16 – 74 år. Nyere tall fra Statistisk Sentralbyrå fra 2008 viser at ca. 20 % i samme aldergruppe røyker daglig. Trenden ser altså ut til å være avtagende. Den største andelen røykere er i alderen 35 – 64 år (32).



Figur 1 Viser andelen (%) av personer (16 – 74 år) som røykte daglig, samt de som røykte av og til i periodene 1996-2000, 1998-2002 og 2002-2006. Tallene er gjennomsnitt over en 5-års periode. Figuren er basert på data hentet fra Norgeshelsa (33).

Forskning viser at både aktiv og passiv røyking er assosiert med vasodilatorisk dysfunksjon, aterosklerose og trombotiske tilstander. Røykere har signifikant høyere nivå av serumkolesterol, triglycider og LDL-kolesterol, mens HDL-kolesterolet er lavere blant røykere enn ikke-røykere. Flere studier (34-36) indikerer at røyking øker den inflammatoriske responsen. Nivået av leukocytter hos røykere er assosiert med en økning på 20 – 25 %. Lokal rekruttering av leukocytter på overflaten av endotelet er en tidlig fase i prosessen av aterosklerose (34).

Risikoen for å få et hjerteinfarkt er 2 – 6 ganger høyere blant de som røyker (31). Dersom en slutter å røyke, vil risikoen for et første hjerteinfarkt halveres det første året. Etter 15 år er risikoen for hjerteinfarkt den samme som risikoen til en ikke-røyker (31).

I følge en befolkningsstudie gjort av Njølstad et al. har røyking en mer negativ effekt blant kvinner enn blant menn (37). Resultatene fra studien viste at kvinner med et forbruk på over 20 sigaretter daglig, eliminerte sin "kvinnelige fordel" sammenliknet med menn som aldri hadde røkt (37).

De som røyker har 2 – 3 ganger større risiko for hjerneinfarkt (trombotiske hjerneslag), hjerneblødning (blødende hjerneslag) øker med 4 – 10 ganger. Ved røykeslutt vil risikoen for første hendelse av hjerneslag reduseres, og etter 5 – 15 år etter røykeslutt vil risikoen være lik ikke-røykere (31).

Antall årlige dødsfall av hjerte- og karsykdommer i den norske befolkning som er beregnet å skyldes sigarettøyking for kvinner og menn er 19 % (gjennomsnitt for årene 1990 – 1992) (38).

Overvekt og fedme

Kroppsmasseindeks (KMI) er et uttrykk for vekt i forhold til høyde. I følge WHO er overvekt definert som $KMI \geq 25 \text{ kg/m}^2$, og fedme som $KMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ (39). Svakheten ved bruk av KMI er at den skiller ikke mellom fett og muskelmasse. KMI kan derfor være misvisende i flere tilfeller.

Tabell 1 KMI-klassifisering (WHO) (39).

	KMI
Undervekt	< 18,50
Normalvekt	18,50 – 24,99
Overvekt	$\geq 25,00$
Fedme	$\geq 30,00$

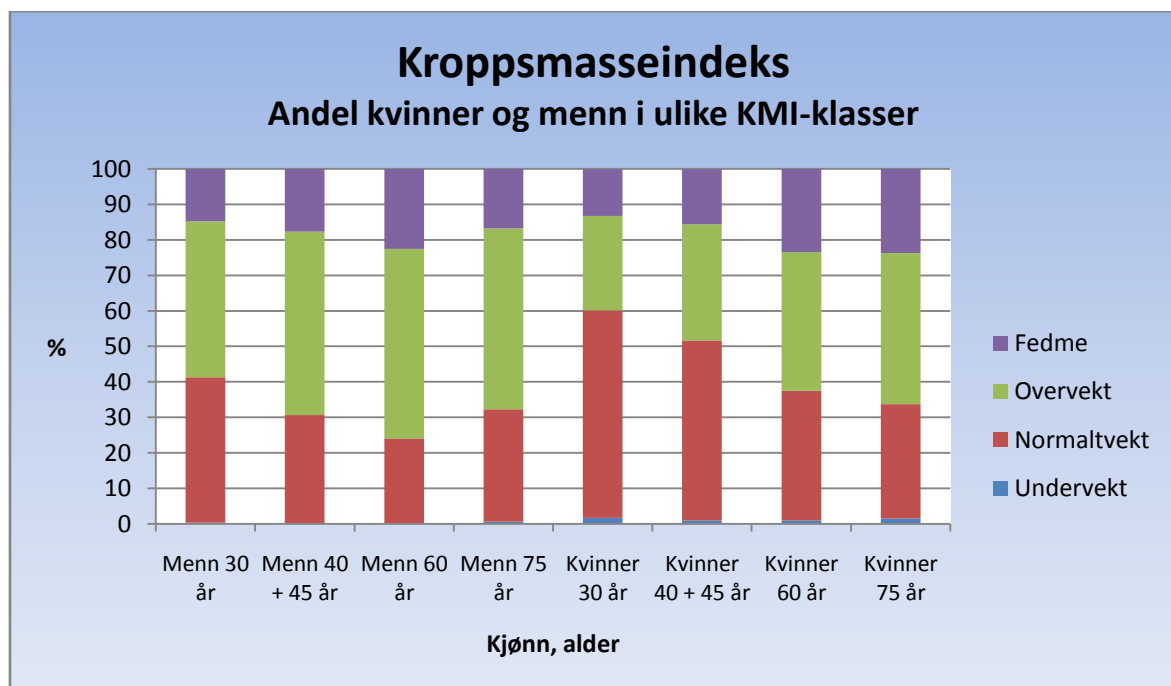
KMI: Kroppsmasseindeks (kg/m^2).

En annen metode for å definere fedme er midje/hofte-ratio. Dersom ratioen er $> 1,00$ hos menn og $> 0,85$ hos kvinner, definerer WHO dette som abdominal fedme (14).

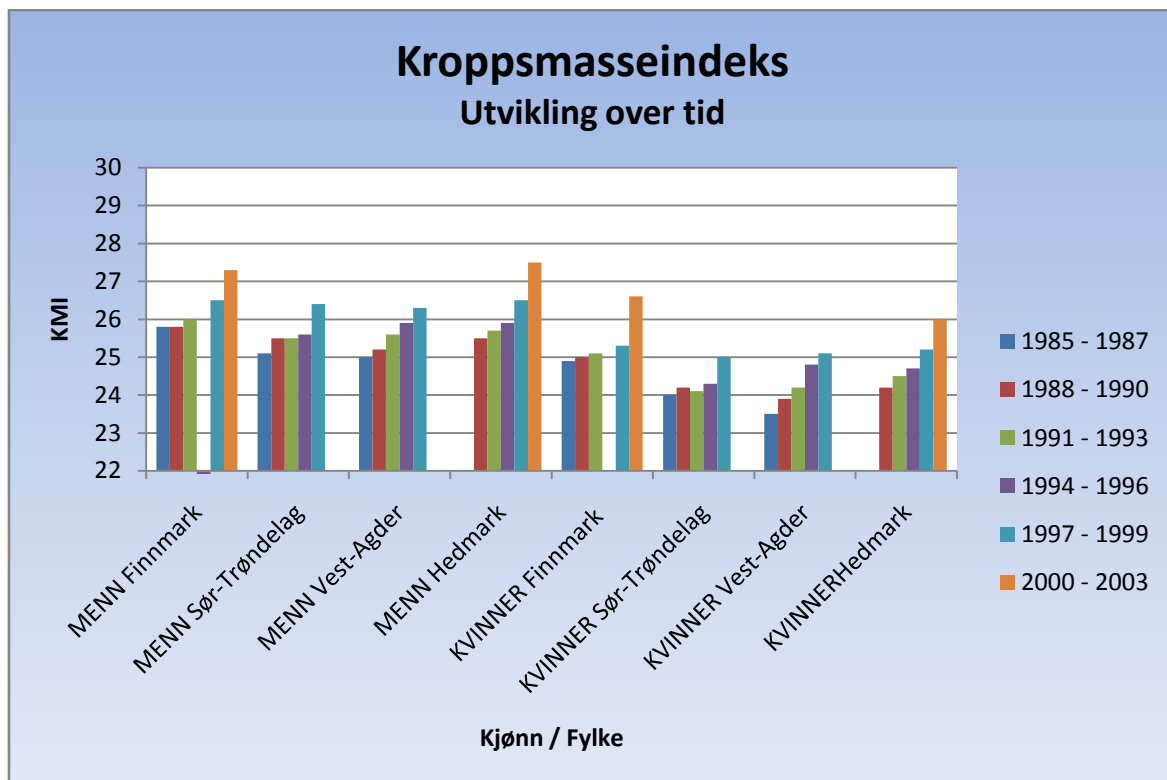
Den fundamentale årsaken til overvekt og fedme er en skjevhet i inntak og forbruk av energi. Usunt kosthold og fysisk inaktivitet er to av de viktigste faktorene (40). Moderasjon av det totale fettinntaket er viktig for forebygging. Balansert forhold mellom kostens innhold av fett, proteiner og karbohydrater, bidrar til å minske risikoen for overvekt, og problemer relatert til overvekt (41).

Både KMI og midje/hofte ratio brukes som grunnlag for å beregne grad av under-/normal-/overvekt. Personer med kraftig overvekt og fedme har statistisk sett økt risiko for type 2 diabetes, hjerte- og karsykdom og hypertensjon (17, 40, 42).

Over en treårsperiode fra 1995 til 1998, økte forekomsten av fedme blant norske 40-åringere fra 9,6 % til 14 % hos menn, og fra 8,8 % til 11,6 % hos kvinner (43). I perioden 2000 – 2003 ble det utført helseundersøkelser i fem fylker; Oslo, Hedmark, Oppland, Troms og Finnmark. Helseundersøkelsene viste, bortsett fra 30-årige kvinner i Oslo, en gjennomsnittlig KMI over 25 kg/m² hos de undersøkte. Under 1 % var undervektig (42). Menn mellom 40- og 45-år veier gjennomsnittlig 5 kg mer enn for 15 år siden. Kvinner veier 5,8 kg mer (42).



Figur 2 Viser andel (%) blant kvinner og menn fordelt i ulike klasser basert på kroppsmasseindeks, (KMI). Tallene er gjennomsnitt for 5 fylker i perioden 2000 – 2003, (Oslo, Hedmark, Oppland, Troms og Finnmark). Figuren er basert på data hentet fra Norgeshelsa (33).

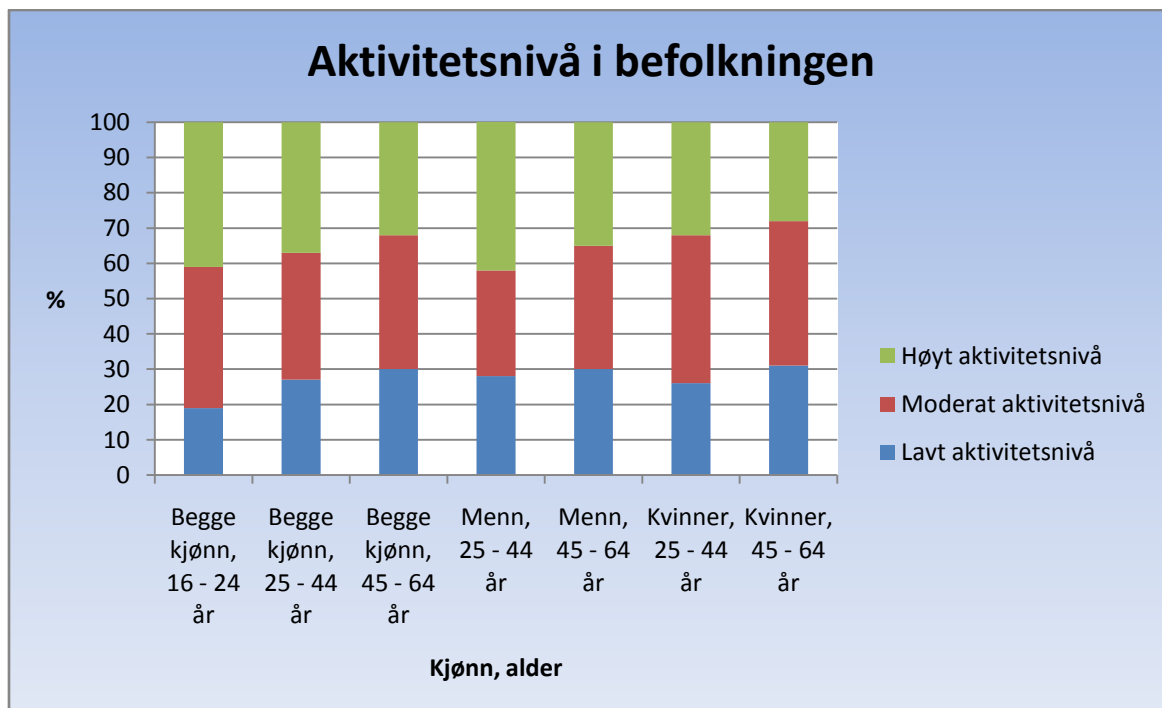


Figur 3 Viser gjennomsnittlig KMI i befolkningen i tidsperioden 1985 til 2003. Figuren er basert på data hentet fra Norgeshelsa (33).

Fysisk inaktivitet

Tilstrekkelig med fysisk aktivitet bidrar til å forebygge sykdommer relatert til livsstil (41). Også ved høy alder kan fysisk aktivitet signifikant redusere risiko for hjerte- og karsykdom, diabetes, hypertensjon og overvekt. I tillegg reduseres lipidnivået i kroppen (44). Nivået av HDL-kolesterol øker ved regelmessig trening (45).

I følge data hentet fra Norgeshelsa var det i fylkene Oslo, Oppland og Hedmark i perioden 2000 – 2001 et gjennomsnitt på 23 % blant menn og kvinner, som selvrapporterte seg som fysisk inaktive. I perioden 2001 – 2003 ble samme spørsmål stilt blant befolkningen i Finnmark og Troms. Resultatene viste at omtrent 25 % av befolkningen selvrapporterte seg som fysisk inaktive blant begge kjønn (46).



Figur 4 Viser andelen (%) voksne med et aktivitetsnivå som er lavt, moderat eller høyt. Undersøkelsen ble utført av Statistisk sentralbyrå, levekårsundersøkelse om helsetilstand. Tallene er fra 2005. Figuren er basert på data hentet fra Norgeshelse (33).

Hypertensjon

Det arterielle blodtrykket blir i hovedsak regulert via det sympatiske nervesystemet, renin-angiotensin-aldosteron-systemet, og effekten av nitrogenmonoksid (45). 120 mmHg i systolisk og 80 mmHg i diastolisk blodtrykk regnes som optimalt (47). Graderinger av hypertensjon er beskrevet i tabell 2.

Tabell 2 Grad av hypertensjon (WHO 1999) hentet fra Legemiddelhåndboka (17).

	SBT/DBT (mmHg)
Optimalt BT	120 / 80
Mild	140 – 159 / 90 – 99
Moderat	160 – 179 / 100 – 109
Alvorlig	≥ 180 / ≥ 110
Isolert systolisk hypertensjon	≥ 150 / ≤ 90

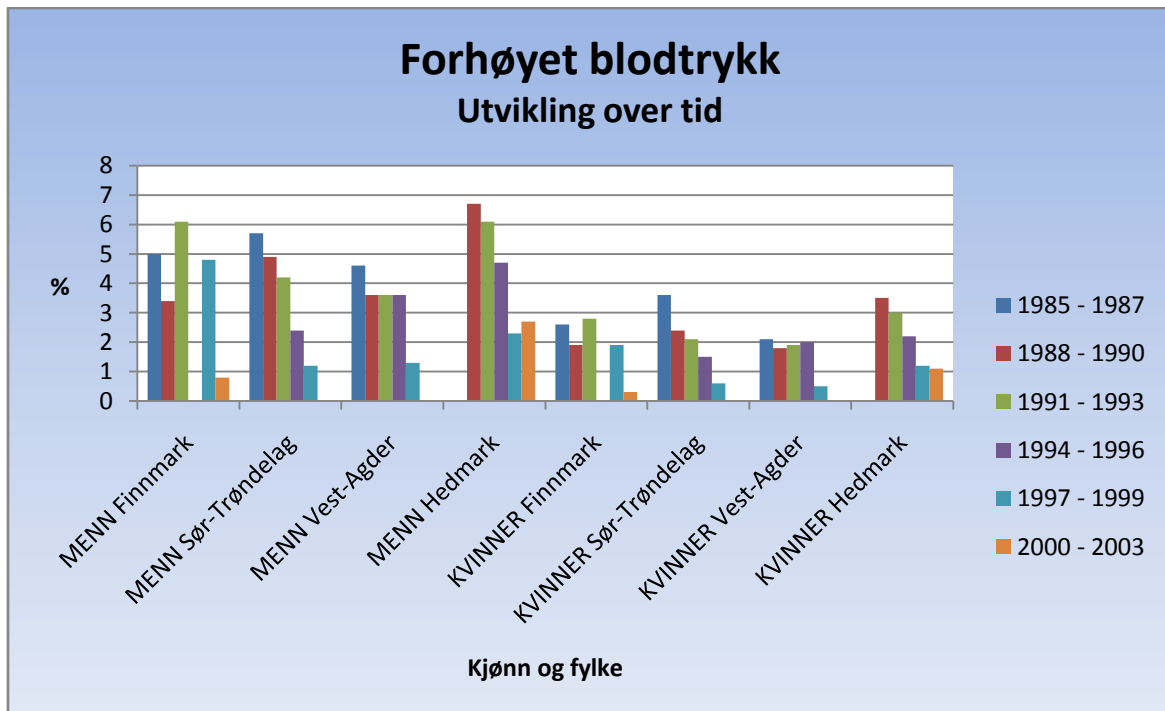
BT: Blodtrykk. SBT: Systolisk blodtrykk. DBT: Diastolisk blodtrykk.

Essensiell hypertensjon er forhøyet blodtrykk uten kjent årsak, og utgjør ca. 95 % av tilfellene. Arvelige faktorer, usunt kosthold (f. eks mye fettrik mat, høyt inntak av salt), fysisk inaktivitet, overvekt og høyt inntak av alkohol kan være mulige faktorer som bidrar til essensiell hypertensjon. I ca. 5 % av tilfellene finner man sekundær hypertensjon. Denne er forårsaket av en underliggende sykdom som fører til økt blodtrykk (17).

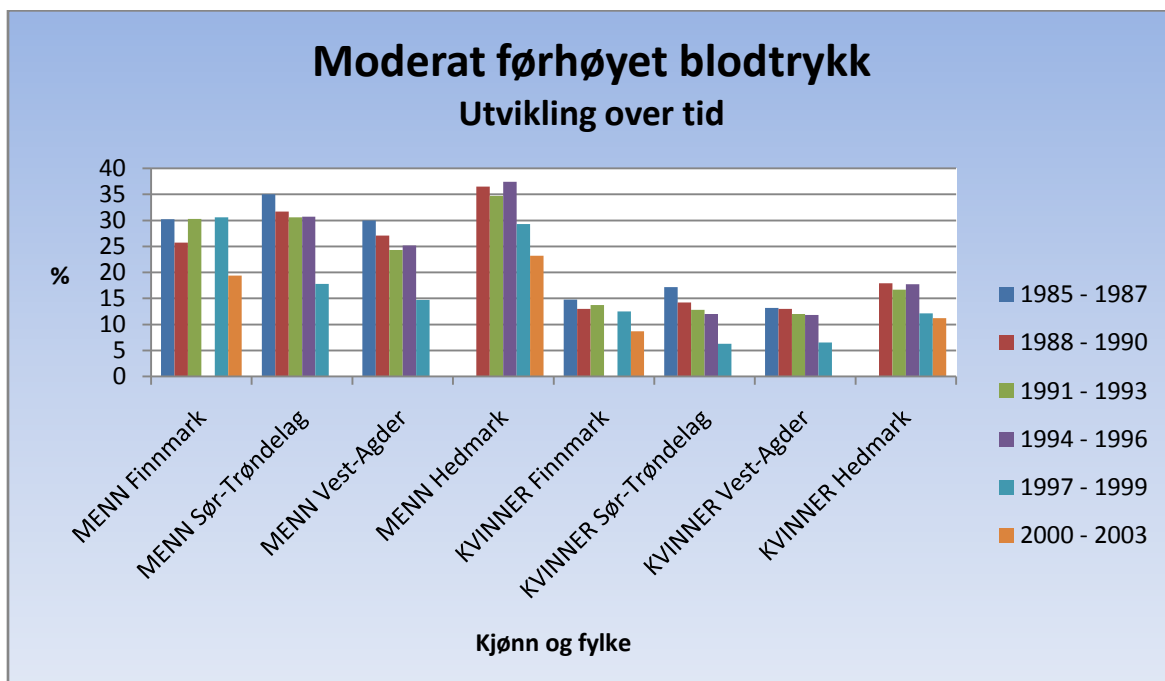
Ubehandlet hypertensjon vil over tid øke faren for hjerteinfarkt og hjerneslag. Personer med hypertensjon har 2 – 4 ganger høyere risiko for utvikling av kardiovaskulære sykdommer enn personer uten hypertensjon. Den absolutte risikoen for en hendelse er avhengig av graden av økt blodtrykk, og andre risikofaktorer for hjerte- og karsykdom (48).

Statens helseundersøkelser (SHUS) har utført undersøkelser som indikerer hvor mange i befolkningen som har et moderat forhøyet (systolisk blodtrykk (SBT): 140 – 169 mmHg og diastolisk blodtrykk (DBT): 90 – 99 mmHg) og forhøyet blodtrykk (SBT \geq 170 mmHg og DBT \geq 100).

I Oslo, Oppland og Hedmark (perioden 2000 – 2003), hadde ca. 21 % menn i alderen 40 – 45 år moderat forhøyet blodtrykk og ca. 2,6 % hadde forhøyet blodtrykk. Andelen kvinner i de samme fylkene var henholdsvis 10,6 % og 1,3 % (33). Se følgende tabeller (5 og 6) for utviklingen av blodtrykk blant kvinner og menn i fylkene Vest-Agder, Hedmark, Sør-Trøndelag og Finnmark. I perioden 1985 til og med 1999 var de undersøkte i alderen 40 – 42 år. I tidsrommet 2000 – 2003 var de undersøkte i alderen 40 – 45 år (33).



Figur 5 Viser utviklingen over tid av andelen kvinner og menn med forhøyet blodtrykk i perioden 1985 – 2003. Figuren er basert på data hentet fra Norgeshelsa (33).



Figur 6 Viser utviklingen over tid av andelen kvinner og menn med moderat forhøyet blodtrykk i perioden 1985 – 2003. Figuren er basert på data hentet fra Norgeshelsa (33).

Høyt kolesterol

De viktigste lipidene i plasma er kolesterol, triglycider, fosfolipider og fettsyrer. Lipidene er lite vannløselige og blir derfor transportert som lipoproteinpartikler. LDL (low density lipoproteins) transporterer kolesterol til perifert vev, og HDL (high density lipoproteins) transporterer fett tilbake til leveren (45, 49). LDL-kolesterol er på folkemunne omtalt som det "onde kolesterolet" og HDL-kolesterol er det "gode kolesterolet" (50).

Kolesterol er nødvendig for syntesen av gallesyre, og til organer som lager steroidhormoner. "Scavenger"-reseptorer finnes på blant annet makrofager. Et økt opptak av LDL-kolesterol i slike reseptorer, kan føre til kolesterolavleiringer i vevsmakrofager i karveggene. Dette kan resultere i aterosklerose (49). LDL kan også aktivere blodplater, som fører til en videre trombotisk effekt (45). HDL-partiklene har en viktig oppgave ved at de transporterer kolesterol bort fra perifert vev. Lave verdier av HDL-kolesterol er assosiert med aterosklerotisk sykdom (49).

Primær hyperlipidemi er hovedsakelig arvelig betinget. Hyperlipidemi er også forbundet med livsstil, og da særlig kosthold. Sekundær hyperlipidemi er forårsaket av en underliggende sykdom som f. eks diabetes (17).

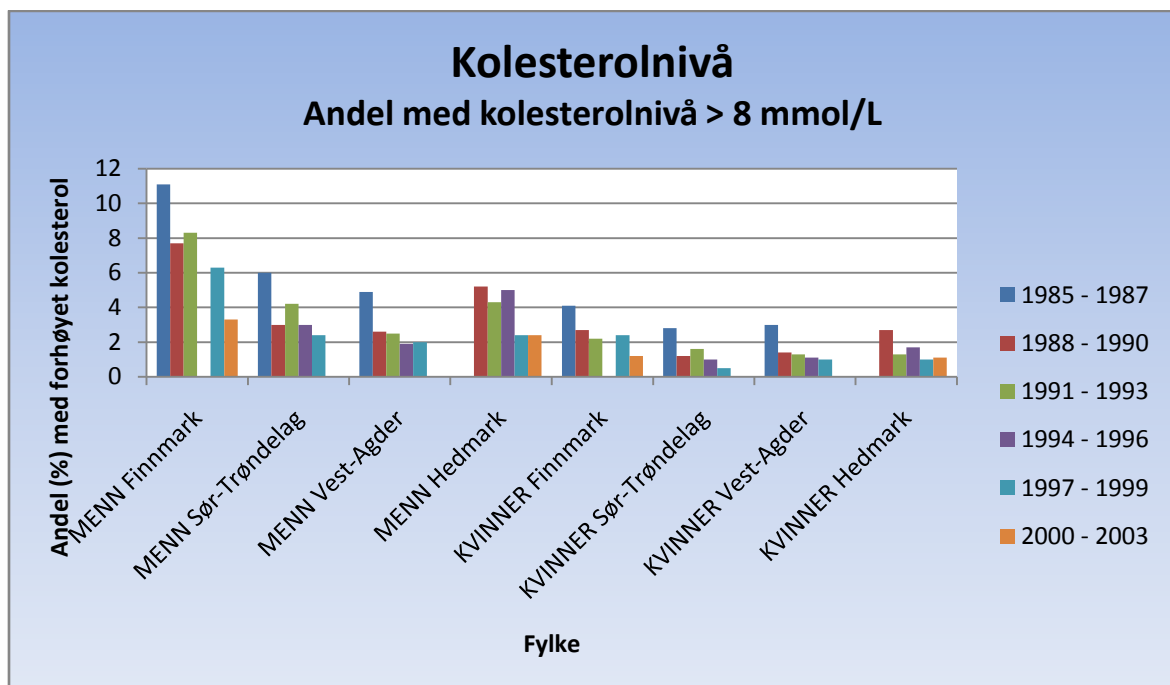
I følge Statens Legemiddelverks terapianbefaling (år 2003) er ønskelig nivå av total kolesterol < 5 mmol/L og LDL-kolesterol < 3 mmol/L. Hos pasienter med høy risiko for hjerte- og karsykdommer kan terskelen for behandling være lavere. Indikatorer på forhøyet risiko er triglycider > 2,0 mmol/L eller HDL-kolesterol < 1,0 mmol/L. En kombinasjon av sistnevnte styrker indikasjonen for behandling (16).

Tabell 3 Referanseområde for kolesterolverdier og triglycider (49)

	HDL-kolesterol (mmol/L)	LDL-kolesterol (mmol/L)	Total kolesterol (mmol/L)	Triglycider (mmol/L)
K	1,0 – 2,7			
M	0,8 – 2,1			
K + M 18 – 29 år		1,2 – 4,3	2,9 – 6,1	
K + M 30 – 49 år		1,4 – 4,7	3,3 – 6,9	
K + M ≥ 50 år		2,0 – 5,3	3,9 – 7,8	
K + M				0,45 – 2,60

K: Kvinne. M: Mann.

Ved helseundersøkelsene fra fylkene Oslo, Oppland og Hedmark (2000 – 2003) ble ikke-fastende kolesterolverdier målt. Høyt kolesterolnivå ble definert som serumkolesterol ≥ 8 mmol/L. I perioden 2000 – 2003 hadde i gjennomsnitt 2,3 % av den mannelige befolkningen i de undersøkte fylkene et høyt kolesterolnivå. Andelen kvinner i samme fylker var på 1,1 %. I Troms og Finnmark var andelen menn og kvinner henholdsvis 3,25 % og 1,25 %, i samme periode. Figur 7 illustrerer utviklingen av høyt kolesterolnivå i befolkningen. Utvalget er ikke landsrepresentativt, men figuren tyder på at menn har generelt et høyere kolesterolnivå enn kvinner (33).



Figur 7 Viser en oversikt over andelen (%) kvinner og menn (40 – 45 år) med ikke-fastende kolesterolnivå > 8 mmol/L. Figuren illustrerer utviklingen over tid, og er basert på data hentet fra Norgeshelse.(33)

Diabetes

Den vanligste dødsårsaken blant diabetikere, er sykdom i koronararteriene. Flere studier har vist at diabetikere har en risiko for sykdom i koronararteriene som er 2 – 3 ganger høyere enn blant ikke-diabetikere (51).

Forhøyet blodglukosenivå er årsak til økt risiko for hjerte- og karsykdommer blant diabetikere i forhold til ikke-diabetikere. Type-2 diabetikere har ofte andre risikofaktorer som høyt blodtrykk, høye lipidverdier og overvekt i tillegg. Diabetikere har også økt risiko for hjerneslag, særlig trombotiske hjerneslag (52, 53).

Tabell 4 Referanseområde for glukose (blod, plasma, serum) og glykosylert hemoglobin (HbA_{1c}) (49).

	Glukose (mmol/L)	HbA _{1c} (%)
Kapillært blod*	3,7 – 5,2	
Venøst blod*	3,2 – 5,0	
Kapillært plasma*	4,3 – 6,0	
Venøst plasma*	4,2 – 6,3	
Venøst serum*	4,0 – 6,0	
K + M		4,3 – 6,1

* Fastende, verdier gjelder både K og M.

I 2008 var det ca. 265 000 diabetikere i Norge. Omtrent 240 000 av disse har diabetes type-2. Ca. 50 % av de som har utviklet type-2 diabetes lever i dag uten å være klar over sin sykdom. Årlig er det omtrent 6000 – 8000 mennesker i Norge som får diagnostisert diabetes. 600 av disse tilfellene er diabetes type-1, de resterende tilfellene er diabetes type-2. Forekomsten av sistnevnte er firedoblet de siste 50 årene. Type-2 diabetes rammer oftest de over 40 år (54). Det kan tenkes at en videre økning av diabetes type-2 i befolkningen kan være med på å stoppe opp eller i verste fall redusere nedgangen i hjerte- og karsykdommer (8).

5.2 Ikke-modifiserbare risikofaktorer

Kjønn, alder og familiær hjerte- og karsykdom

Kjønn, alder og familiær hjerte- og karsykdom er tre såkalte ikke-modifiserbare risikofaktorer som påvirker risiko for hjerte- og karsykdom.

Menn rammes ca. 10 år tidligere i livet av hjerte- og karsykdom enn kvinner. I tillegg har menn ca. 5 ganger høyere dødelighet av infarkt. Forskjellen mellom kvinner og menn

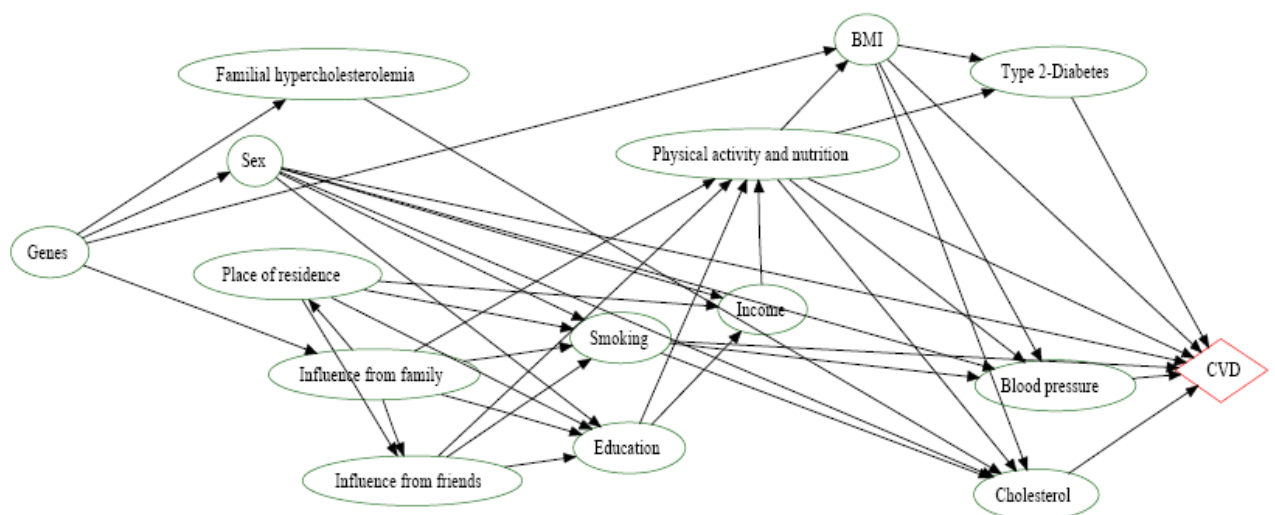
utjevnes i større grad etter fylte 50 år, men kvinnene når likevel ikke samme risikoscore som menn i samme alder (6). Forskjellen i risiko jevnes ut ved røyking (50, 55).

En alternativ hypotese som kan forklare kjønnsforskjellen i risiko for hjerte- og karsykdom er beskrevet av K.H. Bønaa (56). Hypotesen går ut på at menn har høyere risiko enn kvinner for koronar død og hjerteinfarkt, fordi menn har en større tendens til å utvikle lipidholdige, ustabile og trombogene aterosklerotiske plakk. Denne forskjellen kan skyldes forskjell i HDL-kolesterol, som igjen påvirkes av testosteron, der menn som kjent har et høyere nivå av testosteron i kroppen enn kvinner.

Økende alder er en naturlig risikofaktor for utvikling av hjerte- og karsykdom (50, 57).

Tidlig familiær hjerte- og karsykdom (foreldre og søsken) er assosiert med tidlig utvikling av hjerte- og karsykdom hos pasienten (17). Med tidlig familiær hjerte- og karsykdom menes sykdomsdebut eller dødsfall blant førstegradsslektning hos menn < 55 år, og hos en kvinnelig førstegradsslektning < 65 år (13).

Sammenheng mellom risikofaktorer



Figur 8 Figuren viser en oversikt over hvilke risikofaktorer som påvirker hverandre, og risiko for hjerte- og karsykdom. CVD: Kardiovaskulær sykdom. Skissen er hentet fra NorCaD (Norwegian Cardiovascular Disease Model) (58).

5.3 Hjerte- og karsykdommer

WHO klassifiserer kardiovaskulære sykdommer som en gruppe sykdommer i hjerte og blodkar som inkluderer følgende: (59)

- Koronar hjertesykdom, sykdom i blodårer som forsyner hjertemuskelen
- Cerebrovaskulær sykdom, sykdom i blodårer som supplerer hjernen
- Perifer arteriell sykdom, sykdom i blodårer som supplerer ekstremitetene
- Dyp venetrombose og lungeemboli, er blodpluggen fra venene i leggen som kan løsne og flytte til hjerte og lunger
- Revmatoid hjertesykdom
- Medfødt hjertesykdom

Epidemiologi

I 2006 var hjerte- og karsykdommer den hyppigste dødsårsaken i Norge. Av alle dødsfall skjer over halvparten av dødsfallene i aldersgruppen 80 år og eldre. I denne gruppen er 70 % av dødsfallene forårsaket hjerte- og karsykdommer. I 2006 døde det totalt 14 654 personer av sykdommer i sirkulasjonsorganene (ICD-10: I00-I99). Av disse var 5 857 dødsfall grunnet iskemiske hjertesykdommer (I20-I25) (1, 60). Dødelighetsraten har i de siste 25 – 30 årene vist en jevn nedgang i antall dødsfall forårsaket av disse sykdommene, spesielt i de yngre aldersgrupper (2).

Hjerte-, kar- og slagregisteret i Helse Vest (HKS-registeret) ble opprettet i 1999. Registeret inneholder data om 231 857 pasienter som har vært innlagt én eller flere ganger på sykehus i Helse Vest med diagnose- eller prosedyrekode relatert til hjerte- og karsykdommer. Data fra perioden 1992 – 2001 viste en svak økning i innleggelser på grunn av sykdommer i sirkulasjonsorganene, samtidig med en redusert dødelighet av personer med sykdommene. Innleggelsesratene for første gangs akutt hjerteinfarkt viste også nedgang i samme periode (4).

Ca. 12 000 – 15 000 personer innlegges hvert år med akutt hjerteinfarkt ved norske sykehus (6, 7) (Artikkel fra folkehelseinstituttet ble sist oppdatert 5.mai.09).

Den nedadgående trenden i antall utskrivinger med hoveddiagnosen hjerteinfarkt stoppet opp i perioden 1991 – 2000. Fra 2000 – 2002 økte antall utskrivelser med hoveddiagnosen hjerteinfarkt med 33 % (50). Det er diskutert om nedgangen i dødelighet forårsaket av hjerteinfarkt skyldes nedgang i insidens, lavere letalitet eller begge deler. Nedgangen i insidens skyldes antakeligvis bevisstgjøring ved tiltak knyttet til livsstil, mens en nedgang i letalitet trolig skyldes bedre behandlingstilbud (9, 10).

Norsk Cardiologisk Selskap publiserte retningslinjer for diagnostisering av hjerteinfarkt i Norge, som ble tatt i bruk i 2001. Endringen i diagnostikk har påvirket de registrerte infarktratene (5) og medfører dermed usikkerhet med hensyn til vurdering av sykdomsutviklingen basert på de registrerte dataene i perioden 2000 til 2002.

I Norge dør ca. 5 500 personer av hjerneslag årlig (50). I følge data hentet fra SSB i 2006, fikk 600 menn diagnosen hjerneslag (uspesifikt blødning eller trombose) og nesten dobbelt så mange kvinner. Diagnosen ble satt post mortem (61).

Det er estimert at ca. 15 000 personer får hjerneslag per år, hvorav 11 000 av disse er førstegangsslag (12).

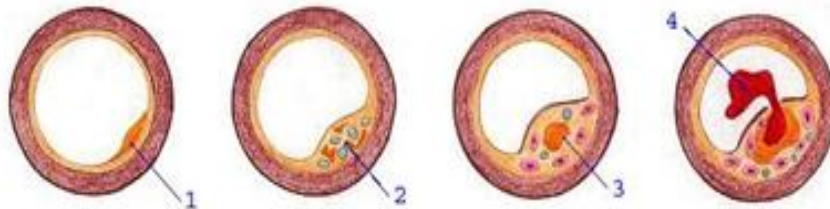
I dag lever det om lag 60 000 personer som har hatt et tilfelle av hjerneslag i Norge. Omtrent $\frac{2}{3}$ av disse har fått en varig funksjonshemming som følge dette. Hjerneslag er den vanligste årsaken til nedsatt funksjon blant eldre. Det er denne sykdommen som krever flest pleiedøgn i den somatiske delen av helsetjenesten. Samlede kostnader for slagsykdommene i Norge anslås til om lag 6 milliarder kroner årlig (50).

Patofysiologi

Koronar iskemi er vanligvis et resultat av arteriosklerose (45). Patofysiologien ved aterosklerose er komplisert. Aterosklerose er den viktigste årsaken til koronararteriesykdom, cerebral arteriesykdom og perifer arteriesykdom. Aterosklerose begynner i ung alder (18). Med stigende alder vil økende mengder kolesterol og kalsium bli avleiret i veggene til koronararteriene. Avleiringene betegnes som plakk. Etter hvert som plakket vokser vil blodåren forsnevres, dette vil dermed hemme blodstrøm til vitale organer. Se figur 9. for utvikling av aterosklerose (50).

I korte trekk oppstår det en dysfunksjon i endotelet på grunn av en mekanisk påvirkning på åreveggen. Eksempler på slik påvirkning er belastning på blodårer ved høyt blodtrykk, ved biokjemisk påvirkning som f. eks ved dyslipidemi og/eller kjemiske irritanter som ved røyking (62). En ruptur i plakket fører til aktivering og adhesjon av blodplater, som forsterkes av fibrin og danner en trombose (45). Plakket og tromben kan stenge av arterien helt eller delvis.

Hjerteinfarkt er definert som en raskt innsettende vevsskade av myokardet. Et hjerteinfarkt oppstår når en koronararterie blir blokkert av en trombose. Ved en trombose oppstår det et plutselig tap av blod og oksygen til hjertet (50, 59). Dess større avstengsel av blodtilførsel, dess større blir organskaden (50). Arterielle tromboser består i hovedsak av blodplater og leukocytter i et fibrinnettverk. Disse er vanligvis assosiert med aterosklerose (45). En kombinasjon av flere risikofaktorer kan påskynde den aterosklerotiske prosessen (50).



Figur 9 Tverrsnitt av aterosklerose - utvikling. 1. Fett og kolesterol ansamles. 2. Makrofager går inn i vevet og blir til skumceller. Intima blir presset bort fra Media. 3. Avleiringen vokser og betegnes som plakk. 4. Plakket brister, ved f. eks en mekanisk påvirkning, og biter flyter med blodstrømmen (blodpropp). Dersom blodproppen er dannet på stedet betegnes den som en trombose, dersom den flytter seg med blodstrømmen betegnes den som en embolus. Figuren er hentet fra Norsk Elektronisk Legehåndbok (50).

Hjerneslag defineres som et plutselig innsettende fokalt eller globalt tap av kroppsfunksjoner, nevrologiske utfall, forårsaket av forstyrrelser i hjernens blodsirkulasjon. Dersom tapet av funksjoner varer < 24 timer brukes betegnelsen TIA (transitoriske iskemiske angrep).

Hjerneslag kan deles inn i to kategorier; hjerneblødning og hjerneinfarkt. Hjerneblødninger utgjør ca. 10 – 15 % av slagene, mens hjerneinfarkt utgjør 80 – 85 %.

Dersom et blodkar i hjernen går tett (trombose) eller sprekker (blødning) vil de hjernecellene som blodkaret normalt forsyner bli varig ødelagt. Det er begrenset i hvilken grad andre friske hjerneceller kan ta over funksjonen til de døde hjernecellene. Dette er årsaken til at hjerneslag ofte fører til varige funksjonshemminger (50).

6 Behandlingsalternativer ved forebygging av hjerte- og karsykdom

Ved primærforebygging finnes det allerede en del veletablerte behandlingsalternativer, som både omfatter ikke-medikamentelle og medikamentelle tiltak. I dette kapitlet vil de behandlingsalternativene som kan benyttes i primærprofylakse av hjerte- og karsykdom bli kort omtalt. Flere av legemidlene som benyttes ved primærprofylakse av hjerte- og karsykdom oppfyller de faglige kriteriene i henhold til § 14-13 i Legemiddelforskriften, og er derfor refusjonsverdig.

6.1 Ikke-medikamentelle behandlingsalternativer

Grønn resept

I 2003 ble det innført en takst for leger, for å stimulere pasienter med en forhøyet risiko for utvikling av hjerte- og karsykdommer til å legge om til et sunnere kosthold og et høyere aktivitetsnivå (63). Den er foreløpig begrenset til to diagnoser; høyt blodtrykk og diabetes type-2. Grønn resept kan kun gis til pasienter som ikke inngår under medikamentell behandling for aktuell sykdom (64).

Andre ikke-medikamentelle tiltak

WHO anbefaler minst 30 minutters moderat fysisk aktivitet daglig som et tiltak ved forebygging av kardiovaskulære sykdommer (18).

Ved sykkelig fedme er vektreduserende kirurgi et behandlingsalternativ for utvalgte pasienter (65).

Helsedirektoratet utga i 2005 en anbefalning om ernæring og fysisk aktivitet. Anbefalningene skal danne et grunnlag for hvilken sammensetning av næringsstoffer i kostholdet som gir en god helse (41). WHO anbefaler at alle personer under risiko reduserer sitt totale inntak av fettrik mat, og da særlig mettet fett. Saltinntaket bør reduseres til < 5 gram daglig (18).

For røykeslutt finnes det flere effektive alternativer. Røyketelefonen gir informasjon, motivasjon, tips, og noen å snakke med om røyking. Helsedirektoratet har utarbeidet

kursopplegg for røykeslutt, og retningslinjer for "Røykeavvenning i primærhelsetjenesten" (66). Hos personer som røyker med forhøyet risiko, anbefales legemiddeltiltak i tillegg til oppmuntring og støtte (18).

6.2 Medikamentelle behandlingsalternativer

Røykeavvenningsmidler

I dag finnes det tre typer legemidler til bruk ved røykeslutt. Bupropion (Zyban®), Vareniklin (Champix®) og nikotinerstatningspreparater (NEP) (Nicotinell®, Nicorette®). Legemidlene skal brukes i kombinasjon med motiverende støtte (67).

Legemidler mot fedme

Sibutramin (Reductil®) brukes som tilleggsbehandling ved et vektbehandlingsprogram. Sibutramin er indisert hos personer med en KMI ≥ 30 kg/m². Eventuelt en KMI ≥ 27 kg/m² dersom det foreligger flere overvektsrelaterte risikofaktorer (68). Sibutramin har vist blodtrykksøkning og pulsøkning som bivirkning hos enkelte pasienter. Preparatet er kontraindisert hos personer med cerebrovaskulær eller koronar sykdom (69).

Orlistat (Xenical®) brukes i kombinasjon med en kalorifattig diett for å behandle personer med en KMI ≥ 30 kg/m², og eventuelt ved en KMI ≥ 28 kg/m² dersom det foreligger flere risikofaktorer (68).

Statiner

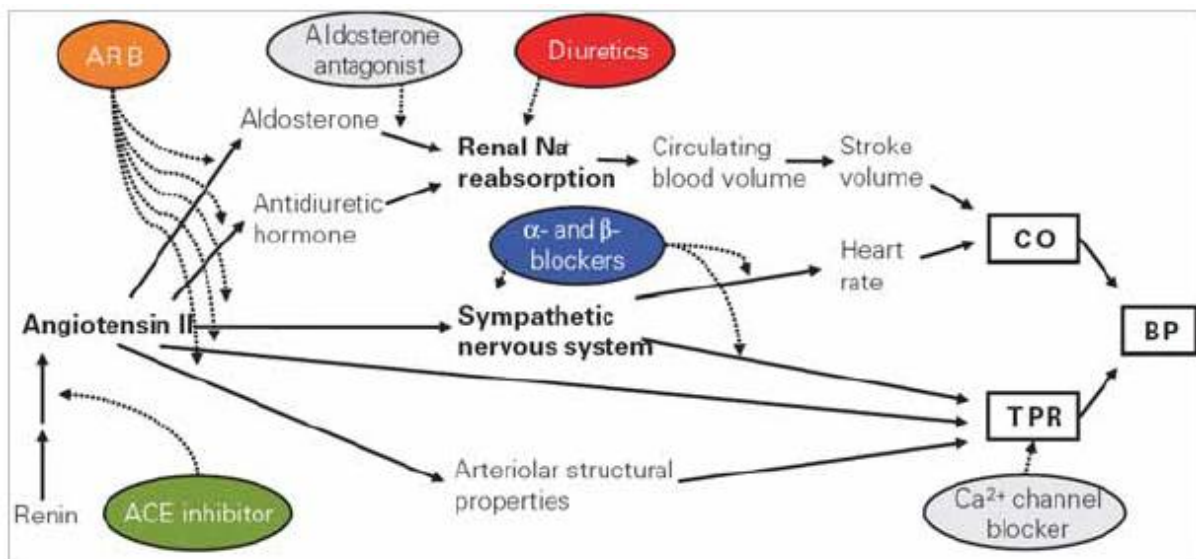
HMG-CoA-reduktase katalyserer det hastighetsbestemmende trinnet i kolesterolsyntesen, og statiner inhiberer dette enzymet. Behandlingseffekten med statiner er økt antall LDL-reseptorer i lever, som igjen øker metabolismen av kolesterol. Nivået av totalkolesterol og LDL-kolesterol synker, mens HDL-kolesterol øker. Nivået av triglycider synker moderat (20, 45).

Statiner er førstevalget som kolesterolsenkende behandling, der simvastatin er foretrukket legemiddel (70).

WHO's retningslinjer ved primærforebygging av kardiovaskulære sykdommer anbefaler at personer med et kolesterolnivå > 8 mmol/L, i tillegg til diettendringer, bør få statiner som forebyggende behandling (18).

Antihypertensiva

Behandling av hypertensjon har flere angrepspunkter. Figur 10 illustrerer dette:



Figur 10 Viser angrepspunkter ved behandling av hypertensjon. ARB: angiotensin reseptorantagonist. ACE-i: angiotensin converting enzyme inhibitor. CO: Hjertets minuttvolum. TPR: Total perifer motstand. BT: Blodtrykk. Figuren er hentet fra Kunnskapssenterets rapport "Primær forebygging av hjerte- og karsykdom" (20).

Diuretika er foretrukket ved behandling av hypertensjon (50). Diuretika, hovedsakelig tiazider, virker ved å hemme reabsorpsjon av Na^+ i det distale tubuli i nyrene. På denne måten skilles mer urin ut, og en effekt er at plasmanivået reduseres. Ved lang tids behandling reduserer lavdosert tiazider den totale perifere motstand, uten å redusere plasmavolum (20, 68).

ACE-inhibitorer (ACE-i) hemmer "angiotensin converting enzyme" (ACE). ACE katalyserer omdannelsen av angiotensin I til angiotensin II. Angiotensin II er en potent vasokonstriktor,

og stimulerer i tillegg utskillelse av aldosteron fra binyrebarken. Inhibering av ACE resulterer i redusert vasokonstriksjon, og redusert utskillelse av aldosteron (45, 68).

WHO anbefaler i sine retningslinjer ved primær forebygging av kardiovaskulære sykdommer at personer med forhøyet blodtrykk som kan føre til organskade, bør behandles med legemidler og livsstilsråd for å senke blodtrykket og redusere risikoen for hjerte- og karsykdom (18).

Antitrombotiske legemidler

ASA har et bredt indikasjonsområde som blodplatehemmer. Det omfatter blant annet profylakse mot kardiovaskulære hendelser ved aterosklerotisk sykdom, eller ved høy risiko for kardiovaskulære hendelser av andre årsaker (68). Virkningsmekanisme og bruk av ASA er nærmere omtalt i kapittel 8. På legemiddelmarkedet i Norge er det flere registrerte blodplatehemmere. De ulike blodplatehemmerne er omtalt overfladisk under. Disse har som det blir omtalt gjennomgående ikke indikasjonsområder som kan knyttes til primærforebygging slik ASA har (71).

Vitamin-K antagonister

På legemiddelmarkedet i Norge er warfarin (Marevan®) godkjent som vitamin-K antagonist. Warfarin benyttes som et tidsbegrenset behandlingsalternativ ved blant annet akutt venetrombose og lungeemboli sammen med heparin eller lavmolekylært heparin. Marevan® kan også benyttes ved postoperativ trombose, akutt hjerteinfarkt, som supplement til kirurgisk eller trombolytisk trombosebehandling og elektrokonvertering av atrieflimmer. Ved langtidsbehandling benyttes warfarin ved blant annet residiverende venøs trombose og lungeemboli, klaffe- og karproteser, koronarsykdom, transitoriske iskemiske atakker, og perifere arterielle tromboser, sekundærprofylakse etter hjerteinfarkt og atrieflimmer (68). På grunnlag av indikasjonsområdene til Marevan®, legemiddelinteraksjoner som leder til endret behandlingseffekt av warfarin og ressurskrevende oppfølging av INR-verdi, er ikke warfarin et godt alternativ som primærprofylakse ved hjerte- og karsykdom.

Heparingruppen

Heparin benyttes som profylakse og behandling av trombotiske tilstander, og i tillegg som antikoagulasjonsbehandling ved bruk av kunstig nyre og hjerte-lunge-maskin. Heparin benyttes også som koagulasjonshindrende middel til skylling og deponering i venekanyler. Heparin finnes bare som injeksjon (68). På grunnlag av indikasjonsområdet og administrasjonsmetoden til heparin, vurderes det ikke som et alternativ ved primærprofylakse av hjerte- og karsykdom.

De andre legemidlene som inngår i heparingruppen; antitrombin III, dalteparin og enoksaparin er legemidler til injeksjon. Indikasjonsområdene er blant annet arvelig og ervervet antitrombin III mangel, tromboseprofylakse ved kirurgi, og profylakse hos pasienter med kraftig økt risiko for venøs tromboembolisme, og som er immobilisert på grunn av akutte medisinske tilstander (68). Antakeligvis vil administrasjonsmetoden redusere anvendeligheten. På bakgrunn av indikasjonsområder og administrasjonsmetode anses ingen legemidler i heparingruppen som alternativer til primærforebygging av hjerte- og karsykdom.

Hemmere av blodplateaggresjon, ekskludert heparin

Klopidogrel (Plavix®)

Indikasjonsområdet til Plavix® er forebyggende behandling av aterotrombotiske hendelser hos pasienter med hjerteinfarkt, hjerneinfarkt eller etablert perifer arteriell sykdom. Plavix® er indisert for behandling av pasienter med akutt koronarsyndrom uten ST-segment elevasjon, inkludert pasienter med innlagt stent etter perkutan koronar intervensjon (PCI), i kombinasjon med ASA. I tillegg er Plavix® indisert hos pasienter med akutt koronarsyndrom med ST-segment elevasjon i kombinasjon med ASA, og til pasienter med behov for medisinsk trombolytisk behandling (68).

I dag refunderes ikke klopidogrel utover de 9 første månedene etter et tilfelle av hjerteinfarkt, ustabil angina pectoris eller blodkarimplantat (21). Klopidogrel kan refunderes etter individuell søknad for acetylsalisylsyreintolerante pasienter med symptomatisk aterosklerotisk karsykdom (hjerneslag, hjerteinfarkt eller perifer arteriell sykdom) som skal

ha behandling med en blodplatehemmer når det er dokumentert at pasienten ikke tåler ASA (72). På bakgrunn av indikasjonsområdet, og fordi Plavix® benyttes når pasienten har ASA-intoleranse, anses ikke Plavix® som et alternativ til primærforebyggende behandling.

Tiklopidin (Tiklid®)

Tiklopidin benyttes som sekundærprofylakse mot residiv av cerebrovaskulære sykdommer eller gjennomgått hjerneinfarkt. Ved gjennomgått hjerneinfarkt skal tiklopidin bare gis når behandling med ASA ikke kan gis på grunn av bivirkninger (68). På bakgrunn av indikasjonsområdet anses ikke tiklopidin som et alternativ til primærforebygging av hjerte- og karsykdom.

Dipyridamol (Persantin®, Persantin Retard®)

Persantin® er indisert ved forebygging av tromboemboliske komplikasjoner i forbindelse med kunstige hjerteventiler. Persantin Retard® har indikasjonsområdet sekundærprofylakse av iskemisk apopleksi og forbigående iskemiske angrep (68). Dipyridamol anses derfor ikke i denne oppgaven som et alternativ til primærprofylakse ved hjerte- og karsykdommer.

Oppsummering

De ulike blodplatehemmerne som er registrert på legemiddelmarkedet i Norge har som vist, ikke indikasjonsområder som kan knyttes opp til primærforebygging, slik ASA har (71). I tillegg er sannsynligvis administrasjonsmetoden hos noen av legemidlene, i form av injeksjoner, både ressurskrevende og muligens med på å redusere anvendeligheten. På bakgrunn av dette, er det ingen andre relevante behandlingsalternativer til ASA som primærforebyggende tiltak ved hjerte- og karsykdom rettet mot blodplatehemming.

Denne oppgaven tar for seg ASA som blodplatehemmer ved forebyggende behandling ved risiko for hjerte- og karsykdom. Fokuset vil være på legemiddelet Albyl-E®, som er det eneste preparatet med ASA, som har markedsføringstillatelse i Norge som tromboseprofylaktikum. En nærmere beskrivelse av legemidlet kommer i kapittel 8.

7 Beregning av total risiko, og retningslinjer ved primær forebygging av kardiovaskulære sykdommer

Risikofaktorene som er omtalt i kapittel 5 påvirker hverandre, og påvirker derfor også den totale risikoen for kardiovaskulær sykdom. Faktorene kan påvirke risiko for hjerte- og karsykdom på en synergistisk måte. Det vil si at totalrisikoen for sykdom ofte kan øke ved flere moderat forhøyede risikofaktorer, enn ved én enkelt forhøyet risikofaktor. Det er utviklet flere verktøy for å beregne fremtidig risiko for hjerte- og karsykdom (Westlunds infarktiskår (73), Framingham-modellen (74), SCORE-prosjektet (75)). I 2008 ble også et norsk risikoscoreverktøy utarbeidet, NORRISK (55, 76). De ulike risikoscoreverktøyene vil ikke bli videre omtalt i denne masteroppgaven.

Risikoscoreverktøyene innbefatter ofte variablene kjønn, alder, røyking, diabetes, kolesterolverdier og blodtrykksverdier. Noen risikoscoreverktøy beregner risiko for total hjerte- og karsykdom, andre beregner koronarsykdom, mens noen kun beregner risiko for hjerteinfarkt. Det er også variasjoner i tidsperspektiv, noen scoreverktøy beregner risiko for de neste fem år, andre for de neste ti år (77, 78). Risikoscoreverktøyene er et nyttig hjelpemiddel i beregning av fremtidig total risiko for utvikling av hjerte- og karsykdom, og "cut-off" nivåer kan gi en god indikasjon på når det vil være nyttig å intervenere.

Det er utviklet norske retningslinjer og terapianbefalinger ved allerede etablert hjerte- og karsykdom (sekundærprofylakse) (16, 17). Ved primærforebygging er det på bakgrunn av norske anbefalinger rimelig å starte medikamentell behandling dersom tiårs risiko overstiger 20 %, eller blodtrykket er 170/100 mmHg uavhengig av beregnet risiko for hjerte- og karsykdom. De norske anbefalingene ved primærprofylakse er ikke entydige (19, 77). Avhengig av hvor høy den totale risiko for kardiovaskulær sykdom er, vil det være indisert å benytte legemidler fra en eller flere av følgende legemiddelgrupper; legemidler mot hypertensjon, kolesterolsenkende legemidler, antidiabetika eller blodplatehemmere.

WHO baserer seg på en risikomodell som enkelt angir total 10-års risiko (angitt i %) for utvikling av hjerte- og karsykdom i et enkelt diagram. I scoreverktøyet til WHO er kontinentene delt inn i ulike subregioner (Norge inngår under "Europa, subregion A"). Dersom en pasient har en 10-års risiko for kardiovaskulær hendelse > 30 %, anbefales det at

alle pasienter i denne klassen behandles med lavdosert ASA. For individer der 10-års risiko er mellom 20 – 30 %, er det usikre bevis på om fordelene ved behandling med ASA overgår potensielle bivirkninger. For de med en 10-års risiko < 20 %, bør behandling med ASA ikke gis som primær forebygging av kardiovaskulære sykdommer (18).

De svenske terapianbefalingene fra 2006, konkluderer med at en ikke vil anbefale å bruke ASA i primær forebygging av kardiovaskulær sykdom. Dette kommer på bakgrunn av mangelfull dokumentasjonen, på at nytten overstiger eventuelle bivirkninger (79).

Amerikanske retningslinjer mener derimot at ASA er en nyttig behandling ved høy risiko for utvikling av kardiovaskulær sykdom. I de amerikanske retningslinjene konkluderes det med at fordelene ved forebyggende behandling av pasienter med høy risiko, overstyrer potensielle bivirkninger ved bruk av ASA (80).

Også europeiske retningslinjer anbefaler ASA som primær forebygging hos personer med behandlet hypertensjon, og hos menn med forhøyet risiko for kardiovaskulære sykdommer (81).

Helsedirektoratet har skrevet et utkast, ferdig i 2008, som omhandler primær forebygging av kardiovaskulær sykdom – ”Retningslinjer for individuell primærforebygging av hjerte- og karsykdommer” (13). I retningslinjene anbefales ASA som primærforebygging bare til personer med høy til svært høy risiko, og til kvinner som er over 65 år. Ved forebyggende behandling med ASA må blodtrykket være velkontrollert. Det må vises forsiktighet blant personer med tidligere gastrointestinale blødninger, og de som er kontraindisert ved bruk av ASA. Retningslinjene er ikke vedtatt per dags dato, 4.mai.09.

8 Beskrivelse av legemidlet og bruksområdet

8.1 ATC-gruppe

Acetylsalisylsyre virker inn på blod- og blodsystemet, og er klassifisert som et antitrombotisk middel som hemmer blodplateaggresjonen.

Acetylsalisylsyre. (Albyl-E®, 75 mg og 160 mg, Nycomed Pharma).

ATC-gruppe: Hemmere av blodplateaggregasjon, B01A C06 (82).

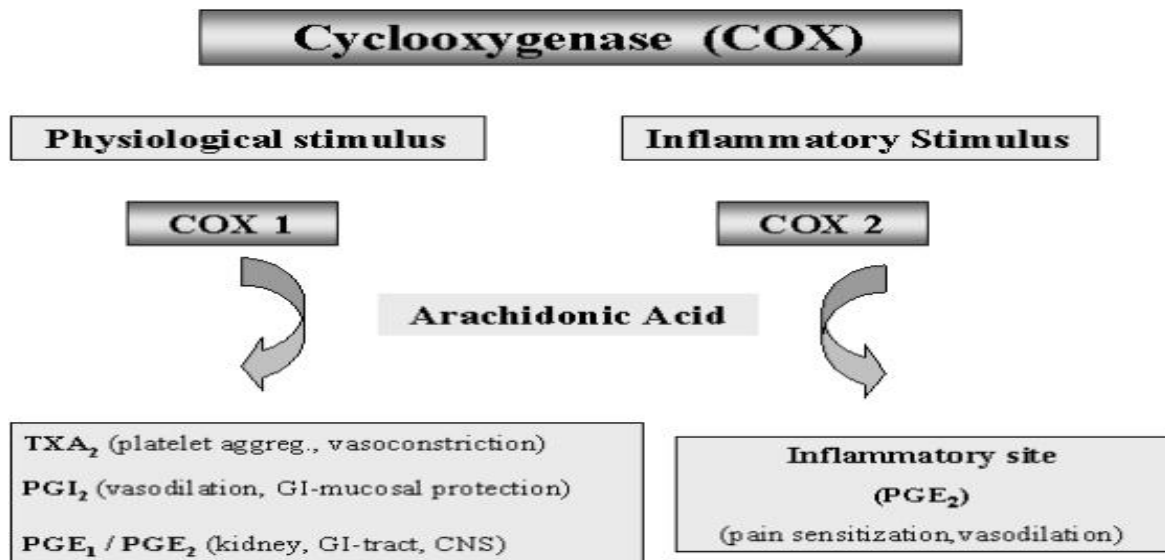
8.2 Indikasjon

ASA har en bred indikasjonsstilling for bruk ved forebygging og behandling av tromboemboliske tilstander, herunder er ASA indisert ved *”Profylakse mot kardiovaskulære hendelser ved aterosklerotisk sykdom eller ved høy risiko for kardiovaskulære hendelser av andre årsaker”*. Blodtrykket må være godt kontrollert (68).

8.3 Farmakologi

Virkningsmekanisme

ASA virker ved å inhibere enzymet cyklooksygenase (COX). Dette fører til at biosyntesen av arakidonsyre til prostaglandiner og tromboksaner blir inhibert (68). På denne måten reduseres stimuleringen av tromboksan-reseptorer i platenes cellemembran, og fører til en redusert aktivering av blodplatene (20, 45). Se figur 11 for farmakologiske effekter av ASA. Det tar 7 – 10 dager før affekteerte blodplater blir byttet ut mot nye blodplater. Det er derfor mulig å holde blodplateaggresjonen lav over tid (45). Den antitrombotiske effekten er mest uttalt på arteriesiden. Det er acetylsalisylsyren som er relatert til den antitrombotiske effekten, ikke salisylsyre (68).



Figur 11 Oversikt over de farmakologiske effektene til acetylsalisylsyre ved inhibering av enzymet cyclooxygenase. Figuren er hentet fra The New Zealand Medical Journal (83).

Absorpsjon

ASA absorberes godt i tynntarmen. På grunn av den enterosolubile drasjeringen starter absorpsjonen først etter 1-2 timer (84).

Proteinbinding

Både ASA og salisylsyre bindes til plasmaproteiner. Mellom 50-90 % bindes til plasmaproteiner. Bindingsgraden avtar med økende plasmakonsentrasjon (84).

Metabolisme

Ca. 75 % av ASA metaboliseres i leveren til salisylsyre (84).

Eliminasjon

Elimineringen følger en 1. ordens kinetikk ved lav dosering av ASA, og en metningskinetikk ved høy dosering. Halveringstiden er ca. 15 min. Halveringstiden for salisylsyre er doseavhengig, fra 2-3 timer til ca. 20 timer. Salisylsyre og dens metabolitter utskilles

hovedsakelig via nyrene, og er påvirket av urinens pH. Ved en økning i pH fra 6-8, firedobles utskillelsen (84).

Interaksjoner

På grunn av ASAs binding til plasmaproteiner interagerer det med flere andre virkestoffer. Mulig klinisk effekt er angitt i parentes. ASA interagerer med acetazolamid (økt effekt av acetazolamid), antidiabetika (sulfonamidderivater, økt effekt av antidiabetika), dipyridamol (økt inhibering av blodplatefunksjonen), fenytoin (økt effekt av fenytoin), kalsiumantagonister (økt inhibering av blodplatefunksjonen), metotreksat (økt effekt av metotreksat), penicilliner (økt effekt av penicilliner, for høygradig bundne også), probenecid (nedsatt effekt av probenecid), sulfonamider, (høygradig proteinbundne, økt effekt av sulfonamider), valproinsyre (økt effekt av valproinsyre, økt blødningsrisiko), verapamil (økt blødningsrisiko) og warfarin (økt antikoagulasjonseffekt) (68, 84).

Bivirkninger

De vanligste bivirkningene ved terapeutiske doseringer er magesmerter, kvalme, diaré og økt blødningstendens. Mindre vanlige bivirkninger er svimmelhet, hodepine, tretthet, synsforstyrrelse og allergiske reaksjoner. ASA reduserer slimproduksjonen i magesekken og kan derfor øke risikoen for mageblødninger og magesår ved regelmessig bruk (45, 50). Sjeldne bivirkninger er trombocytopeni, kraftig gastrointestinal blødning, sykdommer i lever og galleveier, sykdommer i blod og lymfatiske organer og gastrointestinale sykdommer (68).

Sammenhengen mellom acetylsalisylsyre og blødning

Magesekken sekreter 2,5 liter magesyre daglig. Mucus er en viskøs væske som dekker slimhinnen i magesekken. I mucus finnes også bikarbonater som er med på å regulere pH i magesekken. Mucus og bikarbonater danner et lag over ventrikkelslimhinnen som beskytter mot magesyren. Lokalt produserte prostaglandiner stimulerer sekresjon av både mucus og bikarbonat (45). Ikke-steroid antiinflammatoriske legemidler (NSAID) og salisylater skader ventrikkelslimhinnen. Skaden skyldes trolig at NSAID og salisylater hemmer

prostaglandinsyntesen. Beskyttelseslaget blir dermed tynnere, og dette fører til lettere utvikling av ulcus og blødning (17).

Administrasjon og dosering

ASA gis peroralt. Enterotabletter skal svelges sammen med rikelig med væske, og tas utenom måltider. Doseringen ved akutte hendelser er høydosert ASA, som ligger mellom 150 mg og 320 mg. Ved stabilisering blir dosen redusert til lavest effektive dose, som er 75 mg eller 160 mg daglig. Denne doseringen, 75 eller 160 mg, gjelder både ved primær og sekundær profylaktisk behandling (68).

9 Metode for datainnsamling

9.1 Litteratursøk

Målsettingen med denne oppgaven er å belyse hvorvidt ASA er et refusjonsverdig behandlingsalternativ, som primærprofylaktisk tiltak mot hjerte- og karsykdom. Dette krever blant annet at legemidlet skal ha en vitenskapelig godt dokumentert, og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon. Den kliniske dokumentasjonen vil også utgjøre et helt sentralt element i vurderinger av hvorvidt kostnadene ved bruk av ASA i denne indikasjonen, står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi, og til kostnader forbundet med alternativ behandling.

Det ble utført litteratursøk for å finne relevant klinisk dokumentasjon i databasene Cochrane, Embase, Medline og Pubmed i perioden 16.10.08 til 22.11.08.

Søkeoppsett og resultater

Cochrane

1. Aspirin ("Title, abstract, Keywords")
2. Acetylsalicylic acid ("Title, abstract, Keywords")
3. Primary prevention ("Title, abstract, Keywords")
4. Coronary ("Search all text")
5. Clinical Trial ("Search all text")

Utførte et avansert søk på Cochrane som følgende; 1 OR 2 AND 3 AND 4 AND 5.

Søket gav 67 treff.

Embase

1. Aspirin ("Title")
2. Acetylsalicylic acid ("Title")
3. Primary prevention ("Title")

I Embase ble det utført et "multi-field search". Søket ble utført på følgende måte; 1 OR 2 AND 3

Søket ga 143 treff.

Medline

1. Aspirin ("Title")
2. Acetylsalicylic acid ("Title")
3. Primary prevention ("Abstract")
4. Randomized ("Abstract")

I databasen Medline ble det også utført et "multi-field search". Søket ble utført på følgende måte; 1 OR 2 AND 3 AND 4.

Søket ga 51 treff.

Pubmed

1. Aspirin(MeSH)
2. Primary prevention (MeSH)
3. Cardiovascular diseases (MeSH)
4. Coronary disease

I Pubmed ble MeSH-søk benyttet. Søket ble kombinert som følgende; 1 AND 2 AND 3, eller 1 AND 2 AND 4.

Det første søket ga 175 treff, den andre kombinasjonen ga 41 treff.

Studiene som skulle benyttes som klinisk dokumentasjon i denne masteroppgaven måtte fylle følgende kriterier:

- Studiene måtte være bygd opp på randomiserte, kontrollerte studier

- Vurdere effekt og sikkerhet av behandling med ASA som primær profylakse av hjerte- og karsykdommer, sammenliknet med placebo/ingen terapi
- Pasientene som ble inkludert i studiene skulle ha definert økt risiko for hjerte- og karsykdom
- Resultatene av behandlingen måtte belyses ved harde endepunkter, med hensyn til forekomst av kardiovaskulære effekter og bivirkninger i form av gastrointestinale blødninger

10 Klinisk dokumentasjon

10.1 De kliniske studiene

Det ble funnet seks randomiserte kontrollerte studier som sammenliknet ASA mot placebo eller ingen behandling, ved primær forebygging av hjerte- og karsykdommer. Studiene hadde kardiovaskulære hendelser som dødelige og ikke-dødelige hjerteinfarkt, dødelige og ikke-dødelige slag, kardiovaskulær død og total dødelighet som primære eller sekundære endepunkt. Hovedsakelig var angina pectoris, transitoriske iskemiske angrep, by-pass operasjoner og perifer arteriesykdom sekundære endepunkter.

De to eldste studiene sammenliknet bruk av ASA mot åpen kontroll eller placebo blant friske, mannlige leger i Storbritannia (British Doctors Trial, BDT) og USA (Physicians Health Study, PHS) (85, 86). To andre studier sammenliknet bruken av ASA blant kvinner og menn med en forhøyet risiko for hjerte- og karhendelse på grunn av hypertensjon, forhøyede lipidverdier, diabetes, overvekt osv. En tredje studie inkluderte kun menn med forhøyet risiko (23-25). Den siste av de seks studiene var basert kun på kvinnelige deltakere (87).

Det er ikke grunnlag for å intervensere med ASA i en pasientpopulasjon som ikke er under risiko for første hjerte- og karhendelse. Der vil ulempene ved behandling av ASA med stor sannsynlighet overstyre fordelene, både helsemessig og økonomisk. Derfor utelukkes studiene fra USA og Storbritannia, som benyttet ASA på en pasientpopulasjon som besto av friske mannlige leger. I tillegg ekskluderes de to studiene på grunnlag av at doseringen av ASA ikke er sammenliknbar med norske terapitradisjoner.

Women's Health Study (WHS) er en studie basert på kun kvinner, der gjennomsnittlig alder var 54 år. Kvinner utvikler hjerte- og karsykdommer omtrent 10 år senere enn menn, og har en generelt lavere risiko for hjerte- og karsykdom (88). Dermed er generaliserbarheten redusert, og en kan ikke overføre denne til en hel befolkning. På bakgrunn av dette vil ikke WHS bli tatt med i denne oppgaven.

De studiene det er aktuelt å basere en legemiddeløkonomisk analyse på, er de studiene med pasienter med en allerede forhøyet risiko for første hjerte- og karhendelse. Av denne grunn er Thrombosis Prevention Trial (TPT), Hypertension Optimal Treatment Trial (HOT) og Primary Prevention Project (PPP) aktuelle studier. To av disse tre studiene tar for seg både menn og kvinner med forhøyet risiko for første kardiovaskulære hendelse. HOT-studien involverer i tillegg en liten prosentandel personer med allerede etablert kardiovaskulær sykdom. Studiene vurderte effekt og sikkerhet av behandling med ASA som primær profylakse av hjerte- og karsykdommer, der to av studiene (TPT og HOT) sammenliknet med placebo (dobbelblindet). PPP hadde ikke dobbeltblindet design, men benyttet en åpen kontroll til sammenlikning. Doseringen av ASA i disse tre studiene er lik norske terapitradisjoner. På bakgrunn av dette er TPT, HOT og PPP utvalgt som klinisk dokumentasjon som grunnlag for de legemiddeløkonomiske analysene. Disse tre studiene er beskrevet i større detalj i kapittel 12. For sammenlikning av studiedesign og populasjon, se tabell 5 og 6.

Tabell 5 Sammenlikner egenskapene i de tre studiene TPT, HOT og PPP.

Studiens egenskaper	TPT	HOT	PPP
Referanse	(25)	(23)	(24)
År	1998	1998	2001
Design			
Randomisert kontrollert studie	Ja	Ja	Ja
Land	Storbritannia	Europa, Asia, Sør- og Nord-Amerika	Italia
Forsøkets varighet (År)	6,8	3,8	3,6
Forsøkets varighet (Personår)		71 051	16 390
Antall personer totalt	2 540	18 790	4 495
Andel kvinner (%)	-	~ 47	~ 57
Acetylsalisylsyre dosering	75 mg daglig	75 mg daglig	100 mg daglig
Acetylsalisylsyre formulering	Tabletter som depot (Controlled release)	Tabletter	Tabletter
Referanse-Alternativ	Placebo	Placebo	-
Andre legemidler med i studien	Warfarin	Felodipin med/ uten ACE-hemmer eller B-blokker	Vitamin E

Tabell 6 Sammenlikner pasientpopulasjonene i de tre studiene TPT, HOT og PPP.

Egenskapene til pasientpopulasjonen	TPT	HOT	PPP
Referanse	(25)	(23)	(24)
Alder, år (%)			< 60 (29) 60 - 69 (45) 70 - 79 (24)
Gjennomsnittlig alder, år	57,5 år (45 – 69 år)	61,5 år (50 – 80 år)	
Blodtrykk (mm Hg) (Systolisk, gjennomsnittlig)	139	170	145,2
Blodtrykk (mm Hg) (Diastolisk, gjennomsnittlig)		105 (100 – 115)	85,4
BMI (kg/m ²) (Gjennomsnittlig)	27,4	28,4	27,6
Serumkolesterol (mmol/L)	6,4	~ 6,1	6,1
Diabetikere, n (%)		8 %	17 %
Fastende blodsukker (mmol/L)			6,1
Røykere	~ 41 %	15,9 %	15 %

10.2 Meta-analyser

Det er utført flere meta-analyser der effekten og sikkerheten av ASA som primærprofylakse ved hjerte- og karsykdommer er vurdert. Blant meta-analysene baserte et stort antall seg på de samme randomiserte kliniske studiene som kom frem i metoden for søket i denne masteroppgaven. Ikke alle meta-analysene vil bli omtalt i denne masteroppgaven, men resultatene fra noen av meta-analysene vil bli presentert kort i dette kapitlet.

”Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials” av Sanmuganathan PS et al., baserte sin meta-analyse på fire randomiserte kliniske studier. Studiene var Physicians Health Study, British Doctors Trial, Thrombosis Prevention Trial og Hypertension Optimal Treatment Trial. Sanmuganathan PS et al. konkluderte med at forebyggende behandling med ASA er sikkert og verdifullt ved en risiko for hjertesykdom $\geq 1\%$ i året. Nyttene ved behandling var redusert ved 1% risiko, og primærprofylakse var et usikkert valg ved en risiko på $0,5\%$. Altså, dess mindre risiko for første hjerteinfarkt, dess mindre verdifull er behandlingen med ASA (89).

”Aspirin for the Primary Prevention of Cardiovascular Events: A summary of the Evidence for the U.S. Preventive Services Task Force” av Hayden M et al., baserte sin meta-analyse på Physicians Health Study, British Doctors Trial, Primary Prevention Project, Hypertension Optimal Treatment Trial og Thrombosis Prevention Trial. Hayden M et al. konkluderte at pasienter uten en kjent kardiovaskulær sykdom som har risiko for sykdom, lik de som var rekruttert til studiene kan ha en redusert risiko for akutt hjerteinfarkt. De har likevel ingen redusert risiko for total dødelighet eller iskemiske slag. Analysen viste at behandling med ASA økte risiko for gastrointestinal blødning og bløende slag. Den forebyggende behandlingen hadde mest nytteeffekt blant personer med særlig forhøyet risiko for kardiovaskulær sykdommer. Pasienter med lav risiko for hjerte- og karsykdommer vil trolig ikke ha nytte ved behandling av ASA, og i verste fall ta skade av det forebyggende tiltaket. Hayden et al. utførte også en meta-analyse på kun PHS, TPT og HOT. En reduksjon i total koronar hjertesykdom økte, men andre utfall var lik som i meta-analysen av alle fem studiene (90).

Meta-analysen utført av Alfred A et. al. baserte seg på BDT, PHS, HOT, TPT, PPP og WHS. Alfred A et. al. konkluderte med at forebyggende behandling med ASA reduserte risiko for total hjertesykdom, ikke-dødelige hjerteinfarkt og totale kardiovaskulære hendelser. Det var ingen signifikant økning i insidens av slag eller kardiovaskulær død blant intervensjonsgruppen eller kontrollgruppen (91).

På et generelt grunnlag er det både fordeler og ulemper knyttet til bruk av meta-analyser. En god meta-analyse er å anse, sammen med randomiserte kliniske studier, som gullstandard innen eksperimentelle studier. De anses å ha en høy grad av evidens som grunnlag for vurdering av den kliniske effekten. En ulempe ved bruk av meta-analyser, er at de er bygd opp på flere heterogene grupper som er slått sammen til én stor analyse. Dersom ikke de sammenslåtte studiene bygger på en relativt lik studiepopulasjon kan dette gi feilaktig utslag i effektresultater for meta-analysen.

I denne masteroppgaven skal effektdata legges til grunn for en legemiddeløkonomisk analyse der kostnadseffektiviteten av ASA vurderes i en populasjon med risiko for utvikling av hjerte- og karsykdom. Risikoen for en første kardiovaskulær hendelse varierte mellom de ulike studiene, og derfor ble det vurdert å utføre de legemiddeløkonomiske analysene enkeltvis.

11 Metode for de legemiddeløkonomiske analysene

Det er gjennomført tre legemiddeløkonomiske analyser som er basert på identisk metodologi, men forskjellig klinisk dokumentasjon. Alle analysene er basert på dokumentasjon av klinisk effekt av ASA versus placebo/åpen kontroll. Analysene er basert på forskjeller i harde endepunkter som ble observert i de respektive studiene som ble funnet relevante for dette formålet. Studiene som ble ansett som passende var Thrombosis Prevention Trial (25), Hypertension Optimal Treatment Trial (23) og Primary Prevention Project (24). Studiene er nærmere beskrevet i kapittel 12.

Disse studiene inkluderte pasientgrupper med ulik risiko for hjerte- og karsykdom. Det ble derfor utført tre separate legemiddeløkonomiske analyser. Dette for å belyse hvorvidt det var enkelte pasientgrupper som hadde særlig effekt av primærforebygging med ASA, og hvor slik behandling dermed vil kunne utgjøre et særlig kostnadseffektivt behandlingstilbud.

11.1 Beskrivelse

Analysene ble gjennomført som kostnadseffekt-analyser (CEA). Den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen (ICER) beregnes som kostnad per unngåtte tilfelle av kardiovaskulær hendelse. Dette i tråd med resultatene fra de kliniske studiene og målsettingen med primær profylakse av hjerte- og karsykdom.

$$ICER = \frac{\text{Kostnader behandlingsgruppe} - \text{kostnader kontroll gruppe}}{\text{Effekter behandlingsgruppe} - \text{effekter kontroll gruppe}}$$

Behandlingsgruppen er den gruppen som intervenseres med ASA (75 mg eller 100 mg daglig) i de kliniske studiene. I kontrollgruppen i TPT- og HOT-studiene får studiedeltakerne placebotabletter. PPP-studien har en åpen kontroll.

I alle de tre studiene ble effektene oppgitt som antall unngåtte kardiovaskulære hendelse under studiets forløp.

ICER beregnes som kostnader per unngåtte kardiovaskulære hendelse.

11.2 Analysenes tidsperspektiv

Analysenes tidsperspektiv tilsvarer dokumentert effekt i de kliniske studiene som analysene er basert på. TPT-studien varte i 6,8 år, HOT-studien varte i 3,8 år og PPP-studien varte i 3,6 år.

11.3 Forutsetninger og begrensninger

Analysene er utført i tråd med retningslinjene for legemiddeløkonomiske analyser som er utarbeidet av Statens legemiddelverk (27).

Analysene har fokusert på primærprofylakse med ASA, og er som sådan begrenset til å beregne kostnader og konsekvenser innen denne rammen. Der er derfor ikke tatt hensyn til kostnader og konsekvenser av kardiovaskulære hendelser, som inntreffer etter den første hendelsen.

Ressursbruk og kostnader for behandling av hjerteinfarkt, hjerneslag og gastrointestinale blødninger, er beregnet på grunnlag av de kliniske studiene. Antakelsene om ressursbruk ved hjerteinfarkt, hjerneslag og gastrointestinale blødninger/magesår, er gjort på bakgrunn av anbefalinger av Statens Legemiddelverk, "Norsk Elektronisk Legehåndbok" og "Norsk legemiddelhåndbok". Analysene utføres på pasientpopulasjoner som allerede har minst én forhøyet risikofaktor for utvikling av kardiovaskulær sykdom.

Etter første tilfelle av en kardiovaskulær hendelse er det fastsatte terapianbefalninger og terapitradisjoner, for å forebygge et sekundært tilfelle (16, 17, 50). Det finnes derimot en rekke legemidler innen hver behandlingsgruppe, som kan benyttes som sekundær forebygging. I analysen er det derfor gjort en del nødvendige antakelser vedrørende ressursbruk ved sekundær forebygging av kardiovaskulære sykdommer. Ressursene vil bli omtalt nærmere i kapittel 13.

12 Klinisk dokumentasjon som de legemiddeløkonomiske analysene bygger på

12.1 TPT

Målsetting med studien

Målet med studien var å evaluere effekten av lavdosert antikoagulantia i form av warfarin og lavdosert ASA ved primærprofylakse av iskemisk hjertesykdom.

Pasientpopulasjon

5 499 menn i alderen 45 – 69 år ble ansett som pasienter med høy risiko for iskemisk hjertesykdom, og ble rekruttert til studien. Pasientene ble rekruttert fra 108 legekantor i Storbritannia og Nord-Irland. For en pasientkarakteristikk, se tabell 7.

Tabell 7 Viser pasientkarakteristikk ved baseline i TPT.

Egenskap	Gjennomsnitt (av ASA og Placebogruppen)
Alder (år)	57,5
Andel røykere (%)	41,3
Familiær historie (%)	15,8
Systolisk blodtrykk (mmHg)	139
KMI (kg/m ²)	27,4
Kolesterol (mmol/L)	6,4

Studiedesign

Studien var delt inn i to faser. I den første, ikke-faktorielle fasen, ble 1 427 pasienter randomisert til én gruppe med warfarin og én med placebo. Fra første fase til andre fase var det et frafall av 414 pasienter. Det ble inkludert ytterligere 4 072 pasienter til den andre, faktorielle fasen. Totalt ble 5 085 pasienter randomisert til fire studiearmene i henhold til behandling; warfarin + acetylsalisylsyre (WA), warfarin + placebo (W), acetylsalisylsyre + placebo (A) og placebo + placebo (P). Det var 1 277 deltakere i WA-gruppen, 1 268 deltakere i W-gruppen, 1 268 deltakere i A-gruppen og 1 272 pasienter i P-gruppen.

Behandlingen var dobbelblindet. Warfarin ble gitt som 2,5 mg daglig som initialdosering. Dosen ble justert $\pm 0,5$ mg eller ± 1 mg daglig, på bakgrunn av månedlig INR-verdi. ASA ble gitt som en daglig dose på 75 mg i en "controlled-release" formulering. Ved alvorlig blødning ble behandlingskoden brutt.

Paracetamol, ibuprofen og naproxen var tillatt som smertestillende. Kolesterol senkende legemidler var også tillatt under studien. 1 421 menn ble behandlet for hypertensjon under deler av, eller hele studien.

Studien varte i 6,8 år.

Endepunkt

Det primære endepunktet var alle iskemiske hjertesykdommer, som en sum av dødelige og ikke-dødelige hendelser, (koronar død og dødelig/ikke-dødelig hjerteinfarkt). Behandlingseffekten av dødelig og ikke-dødelig iskemisk hjertesykdom ble separat behandlet. Dødelig iskemisk hjertesykdom ble definert som summen av koronar død og dødelige hjerteinfarkt (død innen én måned).

Slag var et sekundært endepunkt. Det ble skilt mellom bløende og trombotiske slag, avhengig av bildebehandling og tilgjengelige resultater fra obduksjon.

Resultater

Av totalt antall på 5 499 pasienter som ble rekruttert til studien, bidro 5 085 personer til den faktorielle fasen. Behandlingskoden ble brutt ved 470 anledninger. Rundt 50 % av de som deltok i den faktorielle studien, trakk seg fra forsøksbehandlingen. Det var signifikant flere som trakk seg fra WA gruppen enn W, A og P-gruppen. For de som fulgte studien var compliance høy.

I studien ble warfarin i tillegg til ASA testet som primærprofylakse mot iskemiske hjertesykdommer. Denne masteroppgaven fokuserer på ASA som primærforebyggende tiltak, derfor vil kun resultatene for ASA bli presentert fra studien.

Det var ingen forskjeller i dødsfall av alle årsaker mellom de som fikk ASA og de som fikk placebo. Frekvensen av dødelig iskemisk hjertesykdom var også den samme blant de som fikk ASA og de som fikk placebo. Andelen av ikke-dødelige hjerteinfarkt, var 36 % lavere blant pasientene A-gruppen enn i P-gruppen.

Totalt sett (A og WA) reduserte ASA all iskemisk hjertesykdom med 20 %, ikke signifikant. ASA reduserte signifikant ikke-dødelige hendelser med 32 %.

Den totale andelen slag var færre blant de som fikk ASA. Likevel var andelen bløende slag større blant de som fikk A enn de som fikk P. ASA viste liten eller ingen nytte ved slag i denne studien.

Tabell 8 Viser en oversikt over antall hendelser for de som fikk ASA og de som fikk placebo i TPT-studien.

	ASA (n=1 268)	P (n=1 272)	Relativ risiko
Personår	8 105	8 071	
Iskemiske hjertesykdommer			
Alle	83	107	0,78
Dødelige	36	34	1,05
Ikke-dødelige	47	73	0,64
Slag			
Alle	18	26	0,69
Trombotiske	10	18	0,55
Bløende	2	0	
Subaraknoide	1	2	0,50
Ukjent	5	6	0,83
Fatal*	2	1	2
Død			
IHD eller slag (første hendelse)	38	35	1,09
Andre kardiovaskulære	4	5	0,80
Død, alle årsaker	113	110	1,03

* Også inkludert i alle slag

Bivirkninger

Blødning ble delt opp i tre klasser: alvorlige hendelser (som truet liv og som trengte blodoverføring eller kirurgi), intermediære hendelser (store blåmerker og neseblødninger som varte lenge) og mindre alvorlige hendelser (småblødninger).

Tabell 9 Oversikt over antall menn som hadde alvorlige eller intermediære blødningsepisoder i TPT-studien.

	ASA	Placebo
Alvorlige blødninger		
Gastrointestinale (GI)		
Øvre	5*	1* (1)
Nedre		1
Total	8	4
Intermediære blødninger		
GI	16	8
Total	48	33

* 1 underliggende magekreft.

12.2 HOT

Målsetting med studien

Målet med studien var å vurdere assosiasjon mellom alvorlige kardiovaskulære hendelser, og et optimalt diastolisk blodtrykk ved behandling med legemidler mot hypertensjon. I tillegg ble den potensielle nytten av lavdosert ASA ved behandling av hypertensjon vurdert.

Pasientpopulasjon

Det ble inkludert 18 790 pasienter, fra 26 land (Europa, Asia, Sør- og Nord-Amerika). Norge var representert med i overkant av 2 % av studiepopulasjonen ved studiestart. Totalt var ca. 9 % av populasjonen fra Skandinavia og Finland. Pasientene var i alderen 50 – 80 år, med et gjennomsnitt på 61,5 år. Disse pasientene hadde hypertensjon med et diastolisk blodtrykk mellom 100 mmHg og 115 mmHg, gjennomsnittlig 105 mmHg, ved studiestart. For pasientkarakteristika ved baseline, se tabell 10.

Tabell 10 Viser pasientkarakteristikk ved baseline i HOT-studien.

Egenskap	Gjennomsnittlig verdi (for de tre blodtrykksgruppene)
Alder (år)	61,5
KMI (kg/m ²)	28,4
Diastolisk blodtrykk	105
Systolisk blodtrykk	170
Kolesterol (mmol/L)	6,1
Mann / Kvinne (%)	53 / 47
Andel røykere (%)	15,9
Tidligere hjerteinfarkt (%)	1,5
Andre tidligere kardiovaskulære hendelser (%)	5,9
Tidligere slag (%)	1,2
Diabetes mellitus (%)	8

Studiedesign

Studiedesignet som ble benyttet var PROBE (Prospektiv, Randomisert, Åpen studie med Blindede Endepunkter) for hypertensjonsbehandlingen. Ved den forebyggende behandlingen med ASA var studien dobbelblindet, og sammenlikningsgrunnlaget var placebokontroll.

Pasientene ble randomisert til ulike mål for diastolisk blodtrykk (DBT). 6 264 pasienter allokert til DBT \leq 90 mmHg. 6 264 pasienter ble allokert til DBT \leq 85 mmHg, og 6 262 til DBT \leq 80 mmHg. Felodipin ble gitt som grunnbehandling, med tillegg av andre legemidler mot hypertensjon. I tillegg ble 9 399 av pasientene ble randomisert til 75 mg ASA daglig, mens 9 391 pasienter til placebogruppen. Pasientene ble randomisert på grunnlag av baselinevariablene alder, kjønn, tidligere blodtrykksbehandling, røyking, tidligere hjerteinfarkt, tidligere koronar hjertesykdom, tidligere slag og diabetes mellitus.

Et av eksklusjonskriteriene var personer med tidligere slag eller hjerteinfarkt siste 12 måneder før studiestart (92). Det var 3 080 personer med tidligere iskemisk hjertesykdom ved baseline. For de som ble inkludert til studien er det rimelig å anta at ASA i hovedsak utgjorde primær profylakse.

Endepunkt

Alvorlige kardiovaskulære hendelser var definert som alle (dødelige og ikke-dødelige) hjerteinfarkt, alle (dødelige og ikke-dødelige) slag, og alle andre kardiovaskulære dødsfall. Stumme hjerteinfarkt var dokumentert ved å ta EKG ved randomisering og ved siste legevisitt.

Dersom et dødsfall oppsto etter 28 dager etter start av en hendelse ble dødsfallet klassifisert som dødelig. Dersom det var usikkerhet knyttet til dødsårsaken, ble det klassifisert som et kardiovaskulært dødsfall.

Ikke-dødelige hjerteinfarkt oppfylte minst to av følgende kriterier: sentrale brystmerter som varte over 15 minutter, forbigående forhøyede verdier av enzymer som indikerer skade på myokardet, eller typiske EKG-endringer. For dødelige hjerteinfarkt måtte alle kriteriene for ikke-fatalt hjerteinfarkt innfris, eller de ble stadfestet på sykehus eller beskrevet i en obduksjonsrapport.

Resultater

Resultatene viste at det ikke var forskjeller i oppnådd blodtrykk mellom pasientene som var randomisert til placebo eller ASA. Selv om studien i hovedsak studerte optimalt diastolisk blodtrykk, er fokuset i denne masteroppgaven effekt av ASA. Derfor blir resultater bare for ASA fra studien presentert her.

Ca. 2,6 % av pasientene som ble randomisert til ASA og placebo stoppet behandlingen før studiens slutt.

ASA reduserte signifikant alvorlige hjerte- og karhendelser med 15 % sammenliknet med placebo. Nyttens av intervensjonen ble redusert til 9 %, da stumt hjerteinfarkt var inkludert i analysen. Alle tilfeller av hjerteinfarkt var 36 % mindre frekvent i acetylsalisylsyregruppen enn i placebogruppen, forskjellen var signifikant. Da stumme hjerteinfarkt var inkludert ble nytten redusert til 15 %.

Det var ingen forskjell i insidens av slag mellom pasientene som var randomisert til ASA og placebo. Kardiovaskulær død og total dødelighet var redusert med henholdsvis 5 %, og 7 % hos de intervenerte pasientene sammenliknet med placebogruppen, ikke-signifikant.

Den relative nytten av ASA ved alvorlige hjerte- og karhendelser og alle hjerteinfarkt, var omtrent den samme i gruppene av pasienter med diabetes mellitus og iskemiske hjertesykdommer, som i hele HOT-populasjonen.

Tabell 11 Viser resultater over antall hendelser relatert til ASA og placebogruppen i HOT-studien.

Hendelser	ASA (n=9399)	Placebo (n=9391)	Relativ risiko (95 % CI)
Alvorlige kardiovaskulære (CV) hendelser	315	368	0,85 (0,73 – 0,99)
Alvorlige CV, inkl. stumme hjerteinfarkt	388	425	0,91 (0,79 – 1,04)
Alle hjerteinfarkt	82	127	0,64 (0,49 – 0,85)
Alle hjerteinfarkt, inkl. stumme hjerteinfarkt	157	184	0,85 (0,69 – 1,05)
Alle slag	146	148	0,98 (0,78 – 1,24)
Kardiovaskulær død	133	140	0,95 (0,75 – 1,20)
Total dødelighet	284	305	0,93 (0,79 – 1,09)

Bivirkninger

Blødninger med dødelig utgang, inkludert cerebral blødning, var den samme i de to gruppene. Ikke-dødelige alvorlige blødninger var signifikant større blant pasientene som fikk ASA, enn de som fikk placebo. Mindre blødninger var 1-8 ganger mer frekvent blant pasientene i intervensjonsgruppen.

Tabell 12 Viser en oversikt over antall rapporterte blødende hendelser i ASA- og placebogruppen.

	ASA (n=9399)	Placebo (n=9391)
Dødelige blødninger		
Total	7	8
GI	5	3
Cerebral	2	3
Andre		2
Ikke-dødelige alvorlige blødninger		
Total	129	70
GI	72	34
Cerebral	12	12
Nasal	22	12
Andre	23	12

12.3 PPP

Målsetting ved studien

Målet med studien var å undersøke effekten av platehemmere og antioksidanter som primærprofylakse av kardiovaskulære hendelser, blant personer som hadde én eller flere risikofaktorer for utvikling av hjerte- og karsykdom.

Pasientpopulasjonen

4 495 personer, hvorav 2 583 var kvinner, ble inkludert i studien. Studiepopulasjonen ble sortert etter passende kvalifikasjoner, når de hadde en konsultasjon hos en allmennpraktiserende lege for uansett årsak. Studien inkluderte pasienter fra Italia. 5,3 % av de rekrutterte var fra sykehus, 94,7 % ble rekruttert av allmennleger. For pasientkarakteristika ved baseline, se tabell 13.

Tabell 13 Viser pasientkarakteristikk ved baseline i PPP-studien.

Egenskaper	Gjennomsnittlig (av ASA- og kontrollgruppen)
Alder (%)	
50-59	28,5
60-69	45
70-79	23,5
≥ 80	3
Mann / Kvinne (%)	42,5 / 57,5
Andel røykere (%)	15
Diastolisk blodtrykk (mmHg)	85,4
Systolisk blodtrykk (mmHg)	145,2
Kolesterol (mmol/L)	6,1
KMI (kg/m ²)	27,6

Studiedesign

Det ble utført en randomisert, 2 x 2 faktoriell studie. Behandling med ASA var ikke placebokontrollert, men hadde en åpen kontroll.

Pasientene ble randomisert, og mottok enten ASA 100 mg (enterotabletter) daglig mot ingen behandling, eller vitamin E 300 mg mot ingen behandling. Ved studiestart og underveis fikk pasientene råd om compliance av behandlingen, og kontroll av kardiovaskulære risikofaktorer. Hver 4. måned fikk pasientene fornyet medisiner, og ble sjekket for toleranse og compliance. Der det var nødvendig ble pasienter behandlet med antihypertensiva, kolesterolsenkende legemidler eller antidiabetika.

Studien varte i 3,6 år.

Endepunkt

Det primære endepunktet i denne studien var den samlede frekvensen av kardiovaskulær død, ikke-dødelige hjerteinfarkt og ikke dødelige slag.

Dødsfall som inntraff innen 28 dager etter en satt diagnose av hjerteinfarkt eller slag, i mangel på noen andre åpenlyse årsaker, ble klassifisert som kardiovaskulært dødsfall. Akutt hjerteinfarkt ble definert på bakgrunn av minst to av følgende; typiske brystmerter, forbigående økte verdier av enzymer som indikerte skade på myokardvev eller typiske endringer i EKG. Diagnostisering av slag krevde et entydig tegn eller symptom av neurologisk skade, med plutselig start av symptom som førte til død eller varte i mer enn 24 timer. Slagene var delt inn i iskemiske slag og bløende slag dersom røntgen eller obduksjon var tilgjengelig. Slagene ble definert som invalidiserende etter Rankin Score ≥ 3 (93).

Resultater

Studiens formål var å vise effekten av ASA og/eller vitamin E som primærprofylakse av hjerte- og karsykdommer. I denne masteroppgaven vil likevel kun resultater for ASA bli oppgitt.

Studien ble avsluttet etter 3,6 år på grunn av etiske årsaker. Bevis fra andre studier (HOT og TPT) viste en nytteeffekt av ASA ved primærprofylakse. Etter ett år, og ved slutten av studien hadde henholdsvis 19,2 % og 19,3 % seponert behandling med ASA. 7,9 % av disse hadde stanset på grunn av bivirkninger forårsaket av ASA.

ASA viste en fordel i henhold til de planlagte endepunktene i studien. Den konsekvente reduksjonen i alle endepunktene var signifikant for kardiovaskulær død og for alle kardiovaskulære hendelser, ikke-dødelige hjerteinfarkt og ikke-dødelige slag. Det samme gjaldt TIA, angina pectoris, perifer arteriesykdom og revaskuleringsprosedyrer.

Studien viste ingen store forskjeller mellom testgruppene i type slag (blødende eller trombotiske). Av de 16 tilfellene av slag i acetylsalisylsyregruppen var 2 slag blødninger, og 3 var uvisse. Av de totalt 24 slagene i kontrollgruppen var 3 blødninger, og 4 uvisse.

Tabell 14 Viser en oversikt over antall hendelser i ASA- og kontrollgruppen i PPP-studien.

	ASA (n=2226)	Kontrollgruppen (n=2269)	Relativ Risiko (95 % CI)
Kombinert endepunkt (Kardiovaskulær død, ikke-dødelige hjerteinfarkt, ikke-dødelige slag)	45	64	0,71 (0,48 – 1,04)
Totalt kardiovaskulære hendelser og sykdommer*	141	187	0,77 (0,62 – 0,95)
All død	62	78	0,81 (0,58 – 1,13)
Kardiovaskulær	17	31	0,56 (0,31 – 0,99)
Ikke-kardiovaskulær	45	47	0,98 (0,65 – 1,46)
Alle hjerteinfarkt	19	28	0,69 (0,38 – 1,23)
Ikke-dødelige hjerteinfarkt	15	22	0,69 (0,36 – 1,33)
Alle slag	16	24	0,67 (0,36 – 1,27)
Ikke-dødelige slag	15	18	0,84 (0,42 – 1,67)

*Pasienter med en eller flere av følgende hendelser: kardiovaskulær død, ikke-dødelige hjerteinfarkt, ikke-dødelige slag, angina pectoris, TIA, perifer arteriesykdom, by-pass/stent.

Bivirkninger

Tabell 15 Viser en oversikt over antall hendelser i ASA-gruppen sammenliknet med kontrollgruppen.

	ASA (n=2226)	Kontrollgruppe (n=2269)
Kreft	86	80
Blødning	24	6
GI	17	5
Intrakraniale (ikke parenkymale)	2	0
Andre hendelser	36	21
Total	154	110

13 Ressursbruk

I denne analysen er det gjort antakelser om ressursbruk ved behandling av akutt hjerteinfarkt, slag og gastrointestinale blødninger. Disse antakelsene er gjort på bakgrunn av terapianbefalinger fra Statens legemiddelverk(16), "Norsk elektronisk legehåndbok"(50) og "Norsk Legemiddelhåndbok"(17).

Det finnes flere mulige legemidler som benyttes ved sekundærprofylakse av hjerneslag, hjerteinfarkt og gastrointestinal blødning. Denne oppgaven tar kun for seg standardbehandling basert på norske terapianbefalinger for disse hendelsene. Dette gjøres for å unngå usikkerhet knyttet til vekting av alle alternative legemidler. Valg av legemidler er førstevalg innen hver behandlingsgruppe, i tillegg til rimeligste alternativ der dette er nødvendig. Ressursbruk av legemidler er knyttet til norske terapianbefalinger (17, 50) og definerte døgndoser (DDD)(94).

Ressursbruk knyttet til behandling ved sykehus er beregnet fra Norsk pasientregister (NPR) (95). NPR er et av Norges sentrale helseregistre og blir drevet av Helsedirektoratet. En svakhet med NPR er at det til nå, ikke følger opp pasienter på personnivå. Det er dermed usikkerhet knyttet til om fire registrerte hjerneslag er fire ulike pasienter, én pasient med fire ulike tilfeller, eller én pasient med ett tilfelle men forflyttet mellom fire ulike sykehus. NPR skal bli et pseudonymt register, og arbeidet er allerede i gang (96).

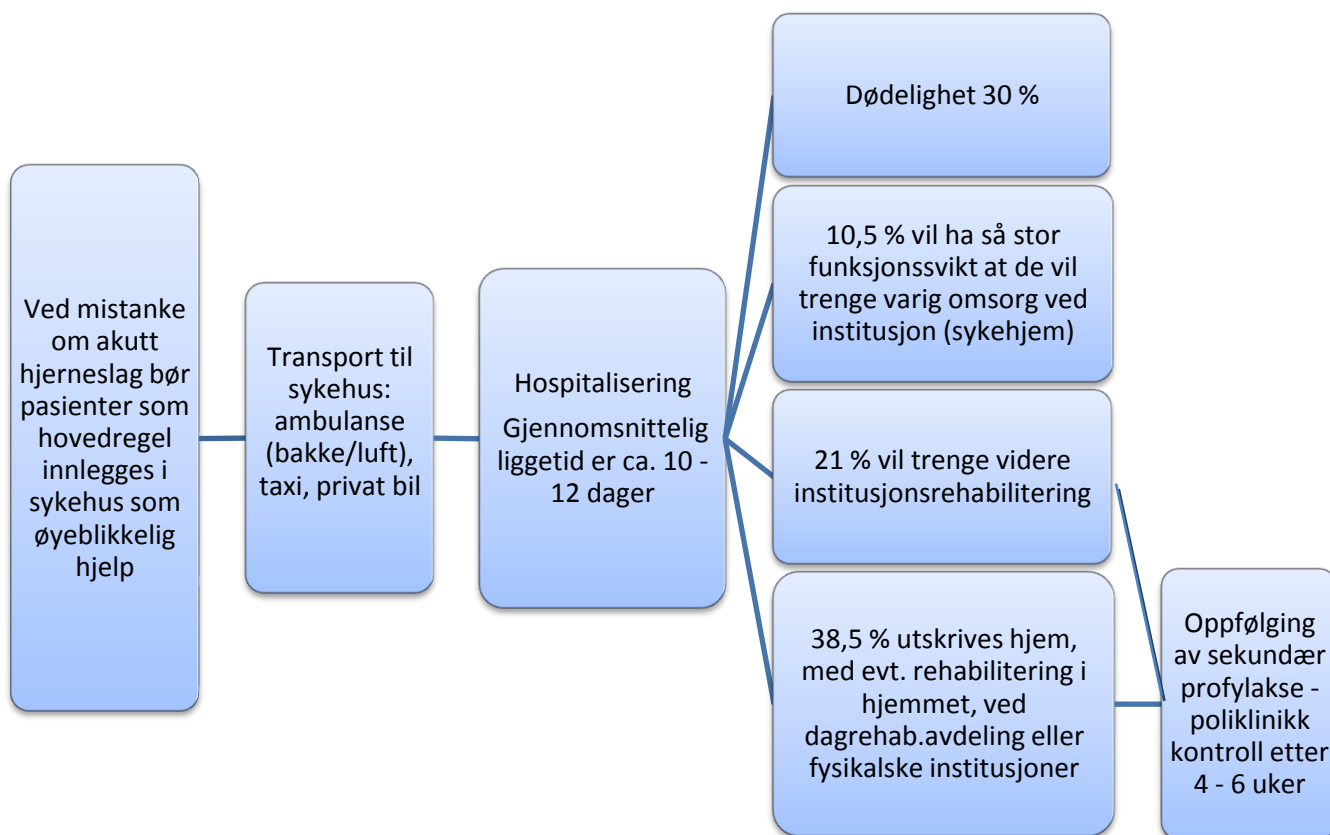
Antakelser om ressursbruk knyttet til transport er basert på hendelsens alvorlighetsgrad. Det er i tillegg blitt kontaktet personell innen fagområdet, for å få et estimat på enhetskostnader for transport med ambulanse og taxi.

Pasientene i studiepopulasjonene nærmer seg, eller er i pensjonsalder. Det vil derfor være usikkerhet knyttet til hvor stor andel av pasientene som er i fulltidsarbeid. Indirekte kostnader vil ikke bli inkludert i denne modellen. Å utelukke de indirekte kostnadene vil gi et konservativt estimat på kostnader, knyttet til forebyggende behandling med ASA. Dette fordi sykemeldingsperiodene for hjerteinfarkt og hjerneslag er lengre enn ved en gastrointestinal blødning. Sannsynligvis er andelen som aldri kommer tilbake i jobb større blant slagpasienter, enn hos de med gastrointestinal blødning.

Øvrige antakelser om ressursbruk knyttet til legekonsultasjon, oppfølging ved poliklinikk, måling av INR-verdi osv. er basert på informasjon hentet fra "Norsk Legemiddelhåndbok" og "Norsk elektronisk legehåndbok".

I analysene benyttes ikke dødeligheten slik den fremkommer i de tre studiene. Det er derimot benyttet et felles anslag for dødelighet for henholdsvis hjerteinfarkt, hjerneslag og gastrointestinale blødninger i alle tre analysene, hentet fra litteraturen.

13.1 Ressursbruk hjerneslag



Figur 12 Viser antatt hendelsesforløp ved hjerneslag (17).

Legemidler

De ulike legemidlene som benyttes i behandling av hjerneslag er hentet fra Norsk legemiddelhåndbok (17).

Tabell 16 Legemiddelbruk som sekundærprofylakse ved hjerneslag.

Legemiddel	Virkestoff	Styrke (mg)	DDD(94)	Antall tabletter daglig
Albyl-E®	Acetylsalisylsyre	75 160	1*	1
Persantin retard®	Dipyridamol	200	400	2
Marevan®	Warfarin	2,5	7,5	3
Centyl®	Bendroflumetiazid	5	2,5	0,5
Esidrex®	Hydroklortiazid	25	25	1
***	Enalapril	10	10	1
***	Simvastatin	20**	30	1

*enhet (tablett). ** Her benyttes ikke DDD, men en lavere dosering. *** Generiske preparater.

Blodplatehemmere, antikoagulasjonsbehandling, blodtrykksbehandling og lipidreduserende legemidler er nødvendige ved sekundærprofylakse (17, 50, 97).

ASA reduserer risikoen for nye hjerneslag eller andre kardiovaskulære hendelser, og bør initieres hos pasienter med hjerneinfarkt som ikke skyldes emboli fra hjertet. ASA kan benyttes i kombinasjon med dipyridamol, men 1 av 3 pasienter tåler ikke denne kombinasjonen på grunn av plagsomme bivirkninger (17).

Antikoagulasjonsbehandling med warfarin bør initieres hos pasienter med sannsynlig embolikilde fra hjertet, noe som forekommer ved ca. 20 – 25 % av slagtilfellene (50). En kombinasjon av ASA og warfarin gir en økt risiko for blødning og bør ikke være standardbehandling (17). I denne oppgaven antas det at 20 % av pasientene får warfarin som antikoagulasjonsbehandling. 80 % av pasientene antas å få ASA som sekundærprofylakse.

Det er vel dokumentert at godt kontrollert blodtrykk, reduserer risikoen for nye hjerneslag og andre vaskulære hendelser (17). Som oftest er det nødvendig med en kombinasjon av flere antihypertensiva for å kontrollere blodtrykket (17). Nyere studier indikerer at en kombinasjonsbehandling med ACE-i og diuretika kan ha tilleggseffekter som er gunstige for pasienter etter hjerneslag (17, 50). Det antas i denne oppgaven at alle pasientene får blodtrykksbehandling med to ulike antihypertensiva.

Lipidreduserende legemidlers plass i sekundærprofylakse er ikke avklart. Det er imidlertid økende dokumentasjon på at kolesterolsenkende legemidler med statiner er nyttig ved sekundærprofylakse (17, 50). Det antas derfor at alle gjenlevende pasienter mottar statinbehandling som sekundærprofylakse.

Sykehus

De som opplever et akutt hjerneslag vil trenge akutt behandling (50). Behandlingen kan ofte starte allerede i ambulansen på vei til sykehuset. Det antas at alle pasienter med symptomer på hjerneslag vil bli sendt direkte til sykehus for behandling. De som innlegges ved sykehus er antatt å fordeles mellom følgende DRG-koder (jfr. tabell 17)

Tabell 17 DRG-kode ved sykehusinnleggelse (98).

DRG	Forklaring	Antatt andel
014 A	Spesifikke karsykdommer i hjernen ekskl. TIA m/BK	57 %
014 B	Spesifikke karsykdommer i hjernen ekskl. TIA u/BK	43 %

I denne modellen er det antatt at 57 % av pasientene havner i DRG 014 A, og 43 % i DRG 014 B. Disse antakelsene er basert på data fra Norsk Pasientregister (www.npr.no).

Transport

Symptom på hjerneslag er i over 60 % av tilfellene arm-, facial- og beinparese, noe som vanskeliggjør egen transport (17). Siden hjerneslag er en alvorlig hendelse, med fare for dødelig utgang, bør transporten ha tilgjengelig førstehjelp (99). Det antas derfor at alle pasientene blir fraktet med luft- eller bakkeambulansse til sykehuset. Det antas i den legemiddeløkonomiske analysen at 70 % av pasientene blir transportert med bakkeambulansse, og 30 % av pasienten fraktes med luftambulansse.

Lege

I den legemiddeløkonomiske analysen antas det at 38,5 % av pasientene utskrives direkte hjem etter et hjerneslag. Noen pasienter er imidlertid rammet såpass hardt av slaget at de behøver videre intensiv behandling. I denne analysen antas det at ytterligere 21 % av pasientene utskrives hjem etter å ha mottatt videre intensiv behandling ved sykehusavdeling. Det antas at totalt 59,5 % av pasientene oppsøker fastlege minst én gang årlig for kontroll og fornying av resepter (17).

INR-verdi

Pasienter som får warfarin må jevnlig til kontroll av INR. INR-verdi skal måles hver 4. uke (17).

I modellen er det antatt at 20 % av de med hjerneslag får Marevan® (warfarin) som sekundærprofylakse. Det antas dermed at 20 % av slagpasientene som utskrives hjem må måle INR-verdi 13 ganger i året.

Sykehjem

Hjerneslag er hovedårsaken til funksjonshemming blant eldre (100). Etter gjennomgått hjerneslag vil ca. 10 – 15 % av personene kreve varig omsorg på grunn av funksjonssvikt. Disse får oftest tilbud om sykehjemsplass (17).

I denne oppgaven antas det at 10,5 % av pasientene rammes så hardt av hjerneslaget, at de har behov for varig omsorg på grunn av funksjonssvikt. Disse vil i denne modellen ha plass på et sykehjem livet ut. Dette innebærer at pasientene vil være plassert ved et sykehjem, så lenge som studien pågår.

Døgnrehabilitering i en rehabiliteringsavdeling

Ca. 20 – 30 % av slagpasientene trenger videre rehabilitering på institusjonen (17). Rehabiliteringen foregår enten i sykehusavdeling, på en spesialisert rehabiliteringsinstitusjon, eller som et tilrettelagt opplegg i pasientens hjem (15). I denne modellen defineres rehabilitering som videre behandling i sykehusavdeling, det vil si en forlengelse av hospitaliseringen. Det antas at 21 % av pasientene vil behøve videre rehabilitering før de utskrives hjem.

Sekundær rehabilitering karakteriseres ved at et akutt sykehusopphold forlenges med en rehabiliteringsperiode. Refusjon for sekundær rehabilitering gjelder DRGer:

DRG	Tekst	Trimpunkt	Vekt	Dagtillegg	Gjennomsnittlig antall liggedager
14 A	Spesifikke karsykdommer i hjernen ekskl. TIA m/BK	21	1,72	0,18	13
14 B	Spesifikke karsykdommer i hjernen ekskl. TIA u/BK	21	0,95	0,18	7,5

I følge data fra NPR er gjennomsnittlig antall liggedager for DRG-kode 14 A ca. 13 dager, og for DRG-kode 14 B ca. 7,5 dager.

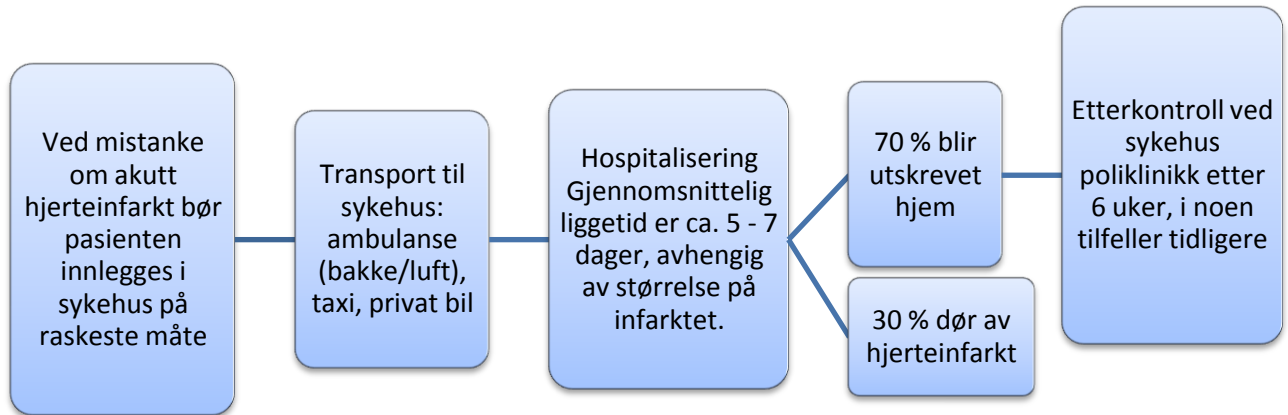
I denne oppgaven er det benyttet et gjennomsnittlig antall liggedager for DRG 14 A og 14 B ved rehabilitering i sykehus. Det daglige tillegget, er det samme for begge DRGer (0,18). Det er antatt i denne modellen at slagpasienter er 10,25 dager på rehabilitering etter et akutt sykehusopphold.

Dødsfall hjerneslag

I 2007 døde 3 430 personer i Norge av hjerneslag (101). Det innlegges årlig ca. 15 000 mennesker med hjerneslag ved norske sykehus, og det er estimert at ca. 11 000 av disse er første gangs hjerneslag (12). Det er derfor ikke urimelig å anta at ca. 30 % dør av de som opplever en første hendelse av hjerneslag.

Det antas i denne oppgaven at pasienter som dør av slag, blir innlagt ved sykehus, men utskrives død. Det beregnes derfor ikke oppfølgingskostnader for disse pasientene i denne masteroppgaven.

13.2 Ressursbruk hjerteinfarkt



Figur 13 Viser flyttdiagram over antatt hendelsesforløp ved akutt hjerteinfarkt, basert på antakelser fra NEL og Norske Legemiddelhåndbok. Dødelighet av AMI (9).

Legemidler

De ulike legemidlene som benyttes i behandling av hjerteinfarkt er hentet fra norske terapitradisjoner (17).

Tabell 18 Legemidler som benyttes som sekundærprofylakse ved hjerteinfarkt.

Legemiddel	Virkestoff	Styrke (mg)	DDD (94)	Antall tabletter daglig
Albyl-E®	Acetylsalisylsyre	75 160	1*	1
Plavix®	Klopidogrel	75	75	1
Centyl®	Bendroflumetiazid	5	2,5	0,5
Esidrex®	Hydroklortiazid	25	25	1
***	Enalapril	10	10	1
***	Simvastatin	20**	30	1
***	Metoprolol	100**	150	1

*enhet (tablett). ** Her benyttes ikke DDD, men en lavere dosering. *** Generiske preparater.

Blodplatehemmere, blodtrykksbehandling og lipidreducerende legemidler er nødvendige legemidler ved sekundærprofylakse (17, 50, 97).

ASA er basislegemidlet ved antitrombotisk sekundærprofylakse. Det gis til alle pasienter med gjennomgått hjerteinfarkt, såfremt det ikke er kontraindisert (17).

Klopidogrel skal gis i minst 4 uker etter implantasjon av metallstent. I løpet av denne perioden regner en med at stenten er endotelkledd, og dermed er trombosefaren redusert. Ved implantasjon av legemiddelavgivende stent anbefales behandling med klopidogrel i 9 – 12 måneder (17). Omtrent halvparten av stentene som benyttes ved PCI, er medikamentavgivende stenter (50, 102). I denne oppgaven antas det at pasientene som opplever et hjerneinfarkt får klopidogrel i 9 måneder, dette fordi klopidogrel kun er refundert for 9 måneder. Det er antatt at 60 % av pasientene får klopidogrel i denne modellen.

β -reseptorantagonist er standardbehandling ved sekundær profylakse etter gjennomgått hjerteinfarkt (17). Det antas derfor at alle pasienter får en β -blokker i denne modellen. Søk i reseptregisterets database (www.reseptregisteret.no) viser at metoprolol er den mest benyttede β -blokkeren. Det er imidlertid en ulempe at enkle søk i reseptregisterets database ikke gir informasjon om indikasjonsområde.

Etter et gjennomgått hjerteinfarkt anbefales det at alle pasienter får en ACE-hemmer (17). I denne oppgaven benyttes kostnad for enalapril. Dette er det rimeligste alternativet på markedet, og vil derfor gi et konservativt estimat på legemiddelkostnader knyttet til sekundær profylakse. I analysene antas det at 60 % av overlevende pasientene mottar blodtrykksbehandling i form av en ACE-hemmer. Det antas at resterende 40 % av overlevende pasienter får blodtrykksbehandling i form av tiazider, siden tiazider er førstevalg ved antihypertensiv behandling.

Alle pasienter med gjennomgått hjerteinfarkt bør få behandling med statiner uavhengig av kolesterolverdi (17). Førstevalget for statinbehandling i Norge er simvastatin. I analysen antas det at 100 % av pasientene mottar kolesterolsenkende legemidler.

Sykehus

De som opplever et akutt hjerteinfarkt vil trenge akutt trombolytisk behandling eller PCI. Det ventes at alle av pasientene med symptomer på hjerteinfarkt vil bli sendt direkte til sykehus for behandling. De som innlegges ved sykehus er antatt å foredele seg mellom følgende DRG-koder:

Tabell 19 DRG-kode ved sykehusinnleggelse (98).

DRG	Forklaring	Antatt andel
112 E	PCI med AMI u/BK	19 %
112 F	PCI med AMI m/BK	12,4 %
121	Sirkulasjonssykdom m/AMI & kardiovaskulær komplikasjon i live etter 4 dager	15,4 %
122	Sirkulasjonssykdom m/AMI uten kardiovaskulær komplikasjon i live etter 4 dager	23 %
123	Akutt myokard infarkt, (AMI), liggetid < 4 dager, utskrevet død	30 %

Fordeling av pasienter til de ulike DRG-kodene er basert på data fra NPR (www.npr.no). Det er beregnet prosentandeler på bakgrunn av det totale antallet personer i DRG 112 E - 122. For år 2005 finnes det ikke data på DRG 112 adskilt i underklassene E og F. Det ble derfor beregnet en prosentandel på bakgrunn 112 E og 112 F i 2006. Denne andelen ble overført til det totale antallet i DRG 112 i 2005.

Poliklinikk

Det er vanlig med etterkontroll ved en sykehuspoliklinikk 6 uker etter et hjerteinfarkt (17).

Tabell 20 DRG-poliklinikk ved oppfølging etter gjennomgått hjerteinfarkt (98).

DRG – poliklinikk	Forklaring
805 S	Fysiologisk hjerteundersøkelse

Det antas at alle overlevende pasienter som utskrives hjem oppsøker poliklinikk til en etterkontroll etter et gjennomgått hjerteinfarkt.

Transport

Siden hjerteinfarkt er en alvorlig hendelse med symptomer som kan gjøre bilkjøring vanskelig og risikofyllt, antas det i denne oppgaven at pasientene ikke drar til sykehuset i privat bil. Alternativt kan pasienten bli fraktet til sykehus med taxi. Det antas likevel i denne oppgaven at alle pasientene blir fraktet med luft- eller bakkeambulansetil sykehuset.

Lege

Av de pasientene som blir skrevet ut av sykehus, ventes det at alle vil oppsøke lege minst én gang i året for kontroll og ny resept på legemidler.

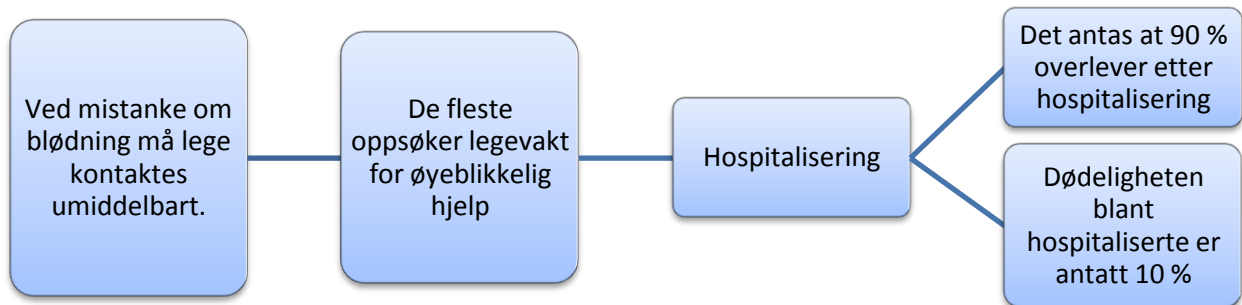
Dødelighet hjerteinfarkt

I 2007 døde 14 610 personer av hjerte- og karsykdommer (ICD: I00-I99) i Norge. 5 842 av disse døde av iskemiske hjertesykdommer (ICD: I20-I25) (101). I de iskemiske hjertesykdommene inngår også angina pectoris, hjerteinfarkt for minimum andre gang og kronisk iskemisk hjertesykdom, i tillegg til første gangs hjerteinfarkt. Årlig innlegges mellom 12 000 – 15 000 pasienter med hjerteinfarkt ved norske sykehus (6, 17).

I en offentlig utredning av Helse- og omsorgsdepartementet er det estimert at av personer som får hjerteinfarkt, dør i underkant av 1 av 3 innen den første måneden etter hendelsen (9).

Det antas derfor at 30 % dør av hjerteinfarkt i denne masteroppgaven. På samme måte som ved slag, antas det at død inntreffer etter at pasienten er innlagt på sykehus.

13.3 Ressursbruk gastrointestinale blødninger



Figur 14 Viser flyttdiagram over antatt hendelsesforløp ved gastrointestinal blødning (50).

Legemidler

Legemiddelbruk til sekundær behandling av gastrointestinale blødninger forårsaket av ulcerogene legemidler er hentet fra norske terapianbefalinger (17).

Prostaglandin E₁-analogen misoprostol reduserer risikoen for magesår hos NSAID brukere (17). Alternativ sekundærprofylakse etter magesår er behandling med protonpumpehemmere (PPI) (103), som omeprazol. PPI foretrekkes fremfor H₂-antagonister i den forebyggende behandlingen. Søk i Reseptregisteret (2008) viser at andelen pasienter som bruker misoprostol er relativt liten i forhold til protonpumpehemmere og H₂-antagonister. På bakgrunn av dette antas det at 10 % av pasientene får misoprostol profylaktisk etter en gastrointestinal blødning, mens 50 % av pasientene vil bruke omeprazol og 40 % får ranitidin som sekundærprofylakse. Ranitidin er det rimeligste alternativet innen legemiddelgruppen H₂-antagonister.

Tabell 21 Legemiddelbruk ved sekundærprofylakse av gastrointestinal blødning der acetylsalisylsyre ikke er seponert.

Legemiddel	Virkestoff	Styrke (mg)	DDD(94)	Antall tabletter daglig
Cytotec®	Misoprostol	0,2	0,8	4
***	Omeprazol	20	20	1
***	Ranitidin	300	300	1

*** Generika

1 av 3 av pasientene som har fått påvist en magesårsblødning kan forvente å få residivblødning innen 1-2 år uten forebyggende behandling (50). Det antas derfor i denne modellen at alle pasientene etter en gastrointestinal blødning vil motta en av de tre legemidlene som sekundærprofylakse samtidig som behandling med ASA pågår.

Sykehus

De som opplever en alvorlig gastrointestinal blødning vil trenge behandling ved sykehus. De med alvorlig blødning som innlegges ved sykehus er antatt å fordele seg mellom følgende DRG-koder:

Tabell 22 DRG-kode ved sykehusinnleggelse (76).

DRG	Forklaring	Antatt andel
174 N	Komplisert magesår eller blødning i fordøyelseskanalen	56 %
175 N	Ukomplisert magesår eller blødning i fordøyelseskanalen	44 %

På bakgrunn av data hentet fra NPR (www.npr.no) i perioden 1998 – 2008, antas det i denne oppgaven at 56 % av pasientene legges inn under DRG-kode 174 N og 44 % av pasientene legges inn under DRG-kode 175 N.

Transport

I følge Pål Madsen ved Luftambulansetjenesten ANS blir sannsynligvis en svært liten andel pasienter med gastrointestinal blødning fraktet med luftambulanse.

Transport av pasienter med gastrointestinal blødning antas å foregå ved bruk av bakkeambulans eller taxi. Kostnadene knyttet til begge alternativene inngår derfor i denne analysen. Det antas at 60 % pasientene først oppsøker legevakt ved symptomer på gastrointestinal blødning. Gjennomsnittlig avstand til legevakt er antatt å være 30 km i denne oppgaven og transporten antas å foregå med taxi. I denne oppgaven antas det at pasientene blir videresendt med bakke-ambulans fra legevakt til sykehus.

Det antas at de pasientene som ikke oppsøker legevakt først (40 %), blir sendt direkte med bakke-ambulans til sykehuset.

Lege

De fleste med melena og hematemese oppsøker legevakt for øyeblikkelig hjelp. Derfor antas det i denne oppgaven at 60 % av pasientene har ett legebesøk før hospitalisering. Pasientene skal innlegges straks ved de fleste tilfeller (50).

Ved oppfølging etter utskrivning fra sykehus antas det at pasienten besøker lege minst én gang i året for kontroll og fornying av resept.

Dødelighet gastrointestinal blødning

Overdødelighet ved magesår er liten og aldersavhengig (17). I følge "Norsk elektroniske legehåndbok" er 30-dagers dødelighet ved perforert magesår 11 %. I tillegg er dødeligheten ved hematemese og melena 10 – 20 % for de som hospitaliseres. De som dør ved hospitalisering er eldre mennesker eller pasienter med en annen alvorlig sykdom (50).

Fordi pasientpopulasjonene i de kliniske studiene ikke har andre alvorlige sykdommer, annet enn risiko for utvikling av hjerte- og karsykdom, antas det i denne oppgaven at dødelighet etter innleggelse er 10 % ved bløende magesår.

Oppsummering av ressursbruk

Tabell 23 Oppsummering av ressursbruk for hjerneslag, hjerteinfarkt og gastrointestinal blødning. *Sekundærprofylakse.

Hendelse	Andel	Antall	Enhet
Slag			
Sykehusinnleggelse	100 %	1	Opphold
Reise			
Bakke-ambulanse	70 %	1	Reise
Luft-ambulanse	30 %	1	Reise
Død	30 %	1	Dødsfall
Videre rehabilitering	21 %	1	Opphold
Legemidler*			
Acetylsalisylsyre	80 %	1	Tablett daglig
Dipyridamol	53 %	2	Tablett daglig
Warfarin	20 %	3	Tablett daglig
Bendroflumetiazid	50 %	0,5	Tablett daglig
Hydroklortiazid	50 %	1	Tablett daglig
Enalapril	100 %	1	Tablett daglig
Simvastatin	100 %	1	Tablett daglig
Legekonsultasjon etter utskrivelse (sykehus + rehab)	59,5 %	1	Konsultasjon
Blodprøvetaking	20 %	13	Trombotest/INR-test
Sykehjem	10,5 %	1	Opphold
Hjemmesykepleier/ hjemmehjelp etter 1. hendelse	38,5 %	7	Timer i uken
Hjemmesykepleier/ hjemmehjelp etter rehabilitering	21 %	7	Timer i uken
Hjerteinfarkt			
Sykehusinnleggelse	100 %	1	Opphold
Reise			
Bakke-ambulanse	70 %	1	Reise
Luft-ambulanse	30 %	1	Reise
Død	30 %	1	Dødsfall
Legemidler*			
Acetylsalisylsyre	100 %	1	Tablett daglig
Klopidogrel			
Første 9 mnd	60 %	1	Tablett daglig
Bendroflumetiazid	20 %	0,5	Tablett daglig
Hydroklortiazid	20 %	1	Tablett daglig
Enalapril	60 %	1	Tablett daglig
Simvastatin	100 %	1	Tablett daglig
Metoprolol	100 %	1	Tablett daglig
Legekonsultasjon etter utskrivelse	70 %	1	Konsultasjon
Gastrointestinal blødning / magesår			
Legekonsultasjon før sykehusinnleggelse	60 %	1	Konsultasjon
Sykehusinnleggelse	100 %	1	Opphold
Reise			
Taxi	60 %	40	km
Bakke-ambulanse	100 %	1	Reise
Død	20 %	1	Dødsfall
Legemidler*			
Misoprostol	10 %	4	Tablett daglig
Omeprazol	50 %	1	Tablett daglig
Ranitidin	40 %	1	Tablett daglig
Legekonsultasjon etter utskrivelse	90 %	1	Konsultasjon

14 Kostnader

I legemiddeløkonomiske analyser skal alle samfunnets kostnader tas med i beregningen, uavhengig av hvem sitt budsjett som belastes; pasient, arbeidsgiver, sykehus, regjering osv. I et samfunnsøkonomisk perspektiv skal samfunnsmessige overføringer ikke tas med. Et eksempel på en samfunnsmessig overføring er merverdiavgift.

14.1 Legemidler

Legemiddelkostnadene er hentet fra Statens legemiddelverks prisdatabase. Legemiddelkostnadene er basert på apotekenes utsalgspris eller trinnpris ekskludert merverdiavgift. "Pris- og refusjonslisten" er tilgjengelig fra følgende nettside: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_38824.aspx

Tabell 24 Legemiddelkostnader ved sekundærprofylakse av hjerneslag.

Legemiddel	Virkestoff	Styrke (mg)	DDD	Pakningsstørrelse	AUP	AUP uten MVA, per DDD
Albyl-E®	Acetylsalisylsyre	75 160	1*	100	99,40	0,80
Persantin retard®	Dipyridamol	200	400	60	137,10	1,83
Marevan®	Warfarin	2,5	7,5	100	124,40	1,00
Centyl®	Bendroflumetiazid	5	2,5	100	103,60	0,83
Esidrex®	Hydroklortiazid	25	25	100	146,90	1,18
****	Enalapril	10	10	100	132,60	1,06 1,06 ***
****	Simvastatin	20**	30	98	171,70	1,40 1,40 ***

*enhet (tablett). ** Her benyttes ikke DDD, men en lavere styrke. *** Pris per DDD beregnet fra trinnpris. **** Generiske preparater.

Tabell 25 Legemiddelkostnader ved sekundærprofylakse av hjerteinfarkt.

Legemiddel	Virkestoff	Styrke (mg)	DDD	Pakningsstørrelse	AUP	AUP uten MVA, per DDD
Albyl-E®	Acetylsalisylsyre	75 160	1*	100	99,40	0,80
Plavix®	Klopidogrel	75	75	84	1421,70	13,54
Centyl®	Bendroflumetiazid	5	2,5	100	103,60	0,83
Esidrex®	Hydroklortiazid	25	25	100	146,90	1,18
****	Enalapril	10	10	100	132,60	1,06 1,06 ***
****	Simvastatin	20**	30	98	171,70	1,40 1,40 ***
****	Metoprolol	100**	150	100	205,50	1,64 0,93 ***

*enhet (tablett). ** Her benyttes ikke DDD, men en lavere styrke. *** Pris per DDD beregnet fra trinnpris. **** Generiske preparater.

Tabell 26 Legemiddelkostnader ved sekundærprofylakse av gastrointestinale blødninger/ magesår.

Legemiddel	Virkestoff	Styrke (mg)	DDD	Pakningsstørrelse	AUP	AUP uten MVA, per DDD
Cytotec®	Misoprostol	0,2	0,8	100	316,70	2,53
****	Omeprazol	20	20	100	767,10	6,14 3,05 ***
****	Ranitidin	300	300	100	180,90	1,45 1,45 ***

*enhet (tablett). ** Her benyttes ikke DDD, men en lavere styrke. *** Pris per DDD beregnet fra trinnpris. **** Generiske preparater.

14.2 Sykehus

Kostnader for behandling av hjerteinfarkt, hjerneslag og alvorlig blødninger er hentet fra "Innsatsstyrt finansiering 2009" utgitt av Helsedirektoratet (98). Enhetsrefusjonen ved hospitalisering i 2009 er satt til 35 127 kroner. Somatisk pasientbehandling dekkes gjennom en basisbevilgning på 60 % og innsatsstyrt finansiering på 40 %. Hver DRG-kode har en beregnet kostnadsvekt, som er en relativ størrelse som uttrykker hva alle opphold i en DRG i gjennomsnitt koster i forhold til gjennomsnittspasienten. ISF-refusjonen beregnes på følgende måte:

*Korrigert DRG – poeng (vekt) * 0,40 * 35 127 kroner (98)*

I denne analysen benyttes den fulle DRG-kostnaden for å fange opp samfunnets samlede kostnad i forbindelse med en hospitalisering. Dette beregnes på følgende måte:

*Korrigert DRG – poeng (vekt) * 35 127 kroner*

Tabell 27 Sykehuskostnader ved hjerneslag, basert på DRG.

DRG	Vekt	Samfunnets kostnad
014 A, Spesifikke karsykdommer i hjernen ekskl. TIA m/BK	1,72	60 418
014 B, Spesifikke karsykdommer i hjernen ekskl. TIA u/BK	0,95	33 371

BK: Bidiagnoser og kompliserende sykdom

Tabell 28 Sykehuskostnader ved hjerteinfarkt, basert på DRG

DRG	Vekt	Samfunnets kostnad
112 E, PCI m/AMI u/BK	1,17	41 099
112 F, PCI m/AMI m/BK	1,56	54 798
121, Sirkulasjonssykdom m/AMI & kardiovaskulær komplikasjon, i live etter 4 dager	1,50	52 691
122, Sirkulasjonssykdom m/AMI uten kardiovaskulær komplikasjon, i live etter 4 dager	0,73	25 643
123, AMI, liggetid < 4 dager, utskrevet død	0,40	14 051

PCI: Perkutan koronar intervensjon. AMI: Akutt myokard infarkt. BK: Bidiagnoser og kompliserende sykdom

Tabell 29 Sykehuskostnader ved gastrointestinal blødning, basert på DRG

DRG	Vekt	Samfunnets kostnad
174 N, Komplisert magesår eller blødning i fordøyelseskanalen	0,99	34 776
175 N, Ukomplisert magesår eller blødning i fordøyelseskanalen	0,51	17 915

14.3 Transport

Kostnader ved privat skyss er ikke lagt til grunn i denne analysen.

Ambulanse

Ved luftambulansetjenesten må det skilles mellom transport i fly og helikopter. I følge Pål Madsen, ved Luftambulansetjenesten ANS, kostet luftambulansetjenesten i 2008 grovt sett ca. 245 millioner kroner for hvert av alternativene. Det var ca. 8 900 gjennomførte oppdrag med ambulansefly, noe som gir ca. 28 000 kroner for hver tur. I helikoptertjenesten var det ca. 7 000 gjennomførte oppdrag, som gir ca. 35 000 kroner per tur.

I dette regnestykket er det tatt med beredskapskostnader. Med beredskapskostnader menes kostnader knyttet til å ha personell og materiell i beredskap, basekostnader osv. De administrative kostnadene er ikke medberegnet. I helikoptertjenesten er det en del oppdrag som blir avbrutt underveis av ulike årsaker. I dette regnestykket er kostnadene knyttet til gjennomførte oppdrag benyttet.

Tabell 30 Kostnader knyttet til luftambulansetjeneste.

Luftambulansetjeneste	Kostnad (NOK)
Fly	28 000
Helikopter	35 000

I denne modellen vil ikke kostnader knyttet til ambulansefly benyttes. Hjerneslag og hjerteinfarkt er akutte sykdommer, derfor er det hensiktsmessig at helikopter benyttes ved utrykning. Kun en liten andel blir hentet av luftambulansetjeneste ved gastrointestinal blødning (ref. Pål Madsen) og det antas derfor at pasienter med gastrointestinal blødning ikke blir fraktet med luftambulansetjeneste i denne oppgaven. Disse pasientene vil i stedet bli fraktet med bakkeambulansetjeneste eller taxi.

Kostnader knyttet til bakkeambulansetjeneste (sykebil) er usikker. NorCaD beregnet kostnader knyttet til sykebil i 2006, tilsvarende 9 500 kroner (58). Mest sannsynlig er kostnadene for

2009 atskillig høyere. For å få et estimat på hva denne kostnaden er per 2009, multipliseres kostnaden med konsumprisindeksen. Kostnaden for 2009 beregnes på følgende måte:

$$9\,500 \text{ NOK} * \frac{125}{117,7} = 10\,089 \text{ NOK}$$

Tabell 31 Kostnader ved bakkeambulanse.

Bakke-ambulanse	Kostnad (NOK)
Ambulanse/ sykebil 2009	10 089

Taxi

Det antas i denne oppgaven at personer med symptomer på gastrointestinal blødning oppsøker legevakt med taxi.

Gjennomsnittlig kilometerpris vil variere etter hvor lang reisen er. I denne analysen er det antatt at gjennomsnittlig avstand til legevakt tilsvarer 30 km. I følge Jostein Svendsen, avdelingssjef ved pasienttransportavdelingen ved Ullevål Universitetssykehus, er gjennomsnittspris med taxi ca. 21 kroner per kilometer.

14.4 Lege

Kostnader for legekonsultasjon er hentet fra "Fastlegetariffen – normaltariff for allmennleger i fastlegeordningen og i legevakt" (104).

Ca. 70 % av alle allmennleger i Norge er spesialister, hvilket medfører en økt kostnad per konsultasjon (105). Ved legebesøk er om lag 50 % av honoraret til legene dekket av takstrefusjon og driftstilskudd. Om lag 50 % av honoraret antas dekket gjennom driftstilskudd, slik at de reelle kostnadene for legekonsultasjoner beregnes fra takstrefusjon multiplisert med 2.

Det beregnes to ulike kostnader knyttet til legekonsultasjon; én kostnad for oppfølging etter hjerneslag og hjerteinfarkt, og én kostnad for oppfølging etter gastrointestinal blødning.

Pasienter med hjerneslag og hjerteinfarkt er vanligvis eldre og syke pasienter. Oppfølging av disse pasientene antas å innebære samtale rundt sykdommen, samt oppfølging av blodtrykk og lipidverdier for å monitorere legemidler ved sekundærprofylakse. En viss andel slagpasienter har fått funksjonshemminger som følge av slaget, og trenger dermed noe lengre tid under konsultasjon. Det antas at ca. 20 % av slag- og infarktpasientene krever mer enn 20 minutter per konsultasjon.

For pasienter med gjennomgått gastrointestinal blødning antas det i denne modellen at det ikke er behov for tid utover 20 minutter under konsultasjonen. Dermed vil den estimerte kostnaden for en legekonsultasjon være noe lavere for denne pasientgruppen.

Tabell 32 Kostnader knyttet til legekonsultasjon.

Takst	Honorar	Refusjon	Egenandel	Samfunnets kostnad
2 ad, konsultasjon hos allmennpraktiserende lege	130	0	130	260
2 ck, tillegg for tidsbruk ved konsultasjonsvarighet utover 20 min, per påbeg. 15 min.	130	130	0	260
2 dd, tillegg for allmennlege som har godkjent videre- og etterutdanning (spesialist)	70	40	30	140

Tabell 33 Beregning av kostnad for en gjennomsnittlig legekonsultasjon for pasienter med gjennomgått hjerneslag og hjerteinfarkt.

Beskrivelse	NOK
Egenandel og driftstilskudd 130 NOK/ 50 %	260
Tillegg for tidsbruk (130 NOK/ 50 %) * 20 %	130
Tillegg for spesialist i allmenntidisin (70 NOK/ 50 %) * 70 %	98
Total sum	410

Tabell 34 Beregning av kostnad for en gjennomsnittlig legekonsultasjon for pasienter med gjennomgått gastrointestinal blødning.

Beskrivelse	NOK
Egenandel og driftstilskudd 130 NOK/ 50 %	260
Tillegg for spesialist i allmenntmedisin (70 NOK/ 50 %) * 70 %	98
Total sum	358

Samlet gjennomsnittlig kostnad for pasienter med gjennomgått hjerneslag og hjerteinfarkt er i denne analysen for en legekonsultasjon beregnet til 410 kroner.

Samlet gjennomsnittlig kostnad for en legekonsultasjon ved oppfølging av pasienter med gastrointestinal blødning er beregnet til 358 kroner.

Blodprøvetaking

I denne modellen inkluderes kostnader knyttet til måling av INR-verdi av pasienter som får warfarin (Marevan®) som sekundærprofylakse. Taksten er hentet fra "Fastlegetariffen – normaltariff, 2008 – 2009"(104).

Tabell 35 Kostnad knyttet til måling av INR-verdi.

Takst	Tekst	Honorar/Refusjon	Merk	Reell kostnad
710	Trombotest/ INR-test	69	F0	138 *

Ved legebesøk er 50 % av honoraret dekket av driftstilskudd. De reelle kostnadene blir dermed honoraret multiplisert med 2*.

14.5 Døgnrehabilitering i en rehabiliteringsavdeling

Kostnader for døgnrehabilitering i en rehabiliteringsavdeling etter et hjerneslag er hentet fra "Innsatsstyrt finansiering 2009" utgitt av Helsedirektoratet.

Tabell 36 Kostnader knyttet til sekundær rehabilitering, basert på DRG.

DRG	Vekt	Gjennomsnittlig antall dager	Samfunnets kostnad per gjennomsnittlig opphold (NOK)
14 A, Spesifikke karsykdommer i hjernen ekskl. TIA	0,18	13	82 197
14 B, Spesifikke karsykdommer i hjernen ekskl. TIA	0,18	7,5	47 421

14.6 Sykehjem

Kostnader knyttet til sykehjemsopphold er hentet fra en rapport som er utarbeidet av Sintef i 2001 (106). I rapporten er gjennomsnittlige utgifter per beboer per måned beregnet ut i fra 14 forskjellige sykehjem.

Tabell 37 Pris for et gjennomsnittlig sykehjemsopphold i 2001.

Gjennomsnittlig pris per bruker per måned (NOK)	35 294
Gjennomsnittlig antall dager per måned	30,5
Gjennomsnittlig pris per bruker per døgn (NOK)	1 157

Tabell 38 Beregning av kostnad per sykehjemsopphold i 2009.

	NOK
Gjennomsnittlig pris per bruker er måned i 2001	35 294
Gjennomsnittlig pris per døgn per bruker i 2001	1 157
Konsumprisindeks (107)	1,149954
Gjennomsnittlig pris per bruker per måned i 2009	40 586
Gjennomsnittlig pris per døgn per bruker i 2009	1 330
Gjennomsnittlig pris per år i 2009	487 038

Kostnader knyttet til sykehjemsopphold er estimert til kr 1 330 per døgn, kr 40 686 per måned og kr 487 038 for ett år.

14.7 Hjemmesykepleier/ hjelpepleier

Gjennomsnittlig månedslønn for sykepleier og hjelpepleier er hentet fra Statistisk sentralbyrå. Gjennomsnittlig månedslønn for sykepleiere per 1. Oktober 2008 er 31 025 kroner. Gjennomsnittlig månedslønn for hjelpepleiere per 1. Oktober 2008 er 26 360 kroner (108). Det er antatt 20 arbeidsdager i løpet av en måned og 7,5 timers arbeidsdager.

Tabell 39 Gjennomsnittlig lønn for sykepleier og hjelpepleier.

	Sykepleier	Hjelpepleier
Gjennomsnittlig månedslønn	31 025 kr	26 360 kr
Arbeidsdager i løpet av en måned	20	20
Arbeidstimer i løpet av en dag	7,5	7,5
Gjennomsnittlig timelønn etter skatt	207	175

Tabell 40 Beregning av antatt gjennomsnittlig timelønn ved hjemmetjeneste.

	NOK
Gjennomsnittlig timelønn for sykepleier og hjelpepleier (207 kr + 175 kr)/2	191

Kostnader for hjemmetjeneste er i realiteten høyere enn kun timelønn for den ansatte som er ute i hjemmetjenesten, siden lønn bare omfatter ca. 70 – 80 % av totale kostnader for arbeidsgiver (109). Ved bare å ta med timelønnen i beregning av kostnader for hjemmetjenesten gis det et konservativt estimat av kostnadene knyttet til hjemmetjeneste.

14.8 Diskontering

Når kostnader påløper over tid må fremtidige kostnader diskonteres (110). Diskontering utføres for å gjøre kostnader som inntreffer ved ulike tidspunkt sammenliknbare. Summen av de diskonterte kostnadene utgjør nåverdien av de samlede diskonterte kostnadene (27).

Ved diskontering benyttes følgende formel:

$$NPV = \sum_{i=0}^t \frac{1}{(1+r)^i}$$

Der NPV = Nåverdi, r = diskonteringsraten og t = tidsrom. Diskonteringsraten anbefales av Statens Legemiddelverk å ligge mellom 2,5 % og 5 % (27). I de legemiddeløkonomiske modellene er diskonteringsraten satt til 3 %.

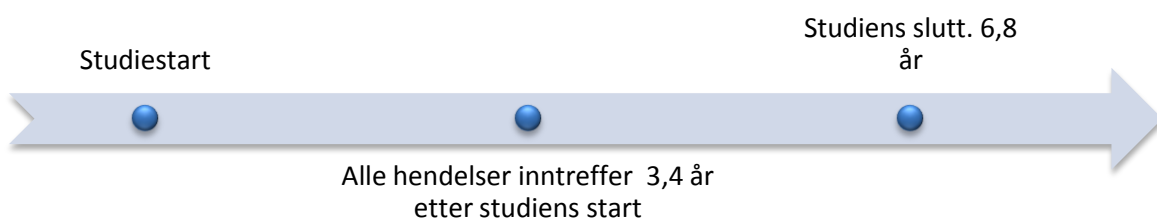
Beregning av kostnader hhv. hjertefarkt, slag og gastrointestinale blødninger vil avhenge av ved hvilket tidspunkt hendelsene inntreffer. Det er gjort en antakelse om at hendelsene i studien fordelte seg jevnt utover studieperioden, slik at alle hendelser i gjennomsnitt inntraff midtveis i studien.

Kostnad per hendelse er beregnet på bakgrunn av:

- a) Kostnader knyttet til 1. år etter hendelse
- b) Kostnader knyttet til påfølgende år (oppfølgingskostnader)

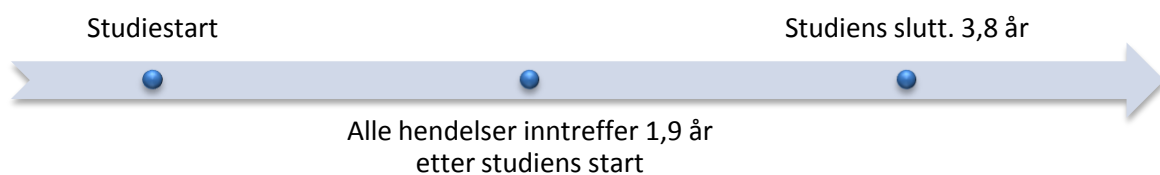
Thrombosis Prevention Trial

TPT-studien varte i 6,8 år før studien ble avsluttet. Det antas at alle hendelser inntraff etter 3,4 år fra studiestart. Det antas at kostnadene for 1. år inntreffer i år 4 og oppfølgingskostnader i år 5, år 6 og år 7.



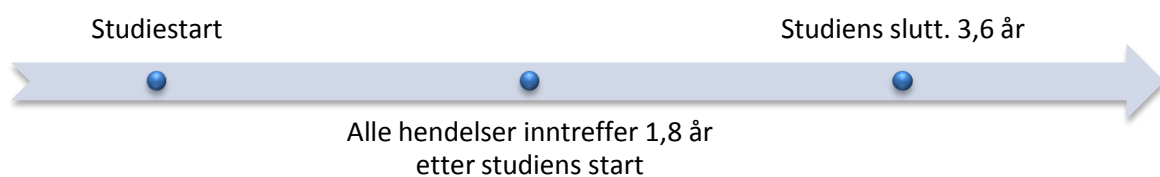
Hypertension Optimal Treatment

HOT-studien varte i 3,8 år. Det er antatt at alle hendelser inntreffer etter 1,9 år fra studiestart. Det antas at kostnadene for 1. år inntreer i år 3 og oppfølgingskostnader inntreer i år 4.



Primary Prevention Project

PPP-studien varte i 3,6 år. Det er antatt at alle hendelser inntreffer etter 1,8 år fra studiestart. Tidsintervallet blir ikke tatt hensyn til i denne modellen, og det antas at kostnadene for 1. år inntreer i år 3 og oppfølgingskostnader inntreer i år 4.



15 Resultater

Analysene baseres på tre randomiserte kliniske studier: HOT-studien, PPP-studien og TPT-studien. Effektmålet som er benyttet er totalt antall kardiovaskulære hendelser. Kostnader er beregnet basert på behandlingstkostnader for ASA, samt ressursbruk forbundet med hjerteinfarkt, slag og gastrointestinale blødninger.

I analysene sammenliknes effektene og kostnadene av ASA som primær forebyggende behandling av kardiovaskulære hendelser med ingen behandling, over en tidsperiode tilsvarende studiens varighet.

15.1 Samlede kostnader

Samlede kostnader og den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen, ICER er presentert i følgende tabeller. ICER er angitt som kostnader per unngåtte kardiovaskulære hendelse.

Tabell 41 viser en oversikt over beregnet gjennomsnittlig direkte kostnad for hhv. hjerteinfarkt, hjerneslag og gastrointestinal blødning. Kostnadene knyttet til de ulike hendelsene avviker noe mellom de ulike studiene. Den direkte kostnaden for hendelsene er høyere i TPT, enn HOT og PPP. Kostnadsforskjellen skyldes at TPT-studien varte i 6,8 år, hvilket er 3 og 3,2 år lengre enn hhv. HOT og PPP. Dermed er kostnader for en lengre tidsperiode per hendelse tatt med i TPT-studien. En annen forskjell i direkte kostnader er forskjellen i direkte kostnader knyttet til GI-blødninger mellom HOT og de andre to studiene. HOT-studien skiller mellom dødelige og ikke-dødelige GI-blødninger. Det er antatt i denne analysen at kostnadene knyttet til de dødelige GI-blødningene tilsvarer kompliserte blødninger (DRG 174 N), og ikke-dødelige GI-blødninger tilsvarer ikke-kompliserte blødninger (DRG 175 N).

Tabell 41 Gjennomsnittlig direkte kostnader oppgitt i norske kroner (NOK).

Hendelse	TPT	HOT	PPP
Hjerneslag	286 534	174 065	165 685
Hjerteinfarkt	51 110	50 932	50 813
Total GI	40 328		33 989
Dødelig GI		27 401	
Ikke-dødelig GI		21 331	

15.2 ICER - Thrombosis Prevention Trial

Tabell 42 Samlede kostnader for forebyggende behandling av kardiovaskulære hendelser ved bruk av acetylsalisylsyre eller placebo, i en populasjon under risiko for en kardiovaskulær hendelse i TPT-studien.

Kostnader	Acetylsalisylsyre	Placebo	Differanse
Acetylsalisylsyre	2 190 702	0	2 190 702
Hjerneslag	5 157 612	7 449 884	-2 292 272
Hjerteinfarkt	4 242 165	5 468 815	-1 226 650
Gastrointestinal blødning	241 965	80 655	161 310
Sum	11 832 443	12 999 353	-1 116 910
Effekt			
Totalt antall kardiovaskulære hendelser	83	107	-24
Inkrementell kostnad per unngåtte kardiovaskulære hendelse			Dominant strategi

$$ICER = \frac{\text{Kostnader acetylsali sylsyre} - \text{Kostnader placebo}}{\text{Effekt acetylsali sylsyre} - \text{Kostnader placebo}}$$

$$ICER = \frac{12\,999\,353 - 11\,832\,044}{107 - 83}$$

ICER = Dominant i favør av ASA

15.3 ICER – Hypertension Optimal Treatment

HOT-studien er noe ulik fra TPT- og PPP-studiene, fordi HOT skiller mellom ikke-dødelige og dødelige gastrointestinale blødninger. I denne modellen er det antatt at ikke-dødelige gastrointestinale blødninger er likestilt med ”ukompliserte magesår og blødninger i fordøyelsessystemet”, og at dødelige gastrointestinale blødninger faller under DRGen ”kompliserte magesår og blødninger i fordøyelsessystemet”.

Tabell 43 Samlede kostnader for forebyggende behandling av kardiovaskulære hendelser ved bruk av acetylsalisylsyre eller placebo, i en populasjon under risiko for en kardiovaskulær hendelse i HOT-studien.

Kostnader	Acetylsalisylsyre	Placebo	Differanse
Acetylsalisylsyre	9 808 240	0	9 808 240
Hjerneslag	25 413 543	25 761 674	-348 131
Hjerteinfarkt	4 176 393	6 468 316	-2 291 923
GI-blødning, dødelig	137 004	82 202	54 802
GI- blødning, ikke dødelig	1 535 859	725 267	810 592
Sum	41 071 039	33 037 459	8 033 580
Effekt			
Totalt antall kardiovaskulære hendelser	315	368	53
Inkrementell kostnad per unngåtte kardiovaskulære hendelse			151 577

$$ICER = \frac{\text{Kostnader acetylsali sylsyre} - \text{Kostnader placebo}}{\text{Effekt acetylsali sylsyre} - \text{Kostnader placebo}}$$

$$ICER = \frac{41\,071\,039 - 33\,037\,459}{368 - 315}$$

ICER = 151 577 NOK per unngåtte kardiovaskulære hendelse

15.4 ICER - Primary Prevention Project

Tabell 44 Samlede kostnader for forebyggende behandling av kardiovaskulære hendelser ved bruk av acetylsalisylsyre eller placebo, i en populasjon under risiko for en kardiovaskulær hendelse i PPP-studien.

Kostnader	Acetylsalisylsyre	Placebo	Differanse
Acetylsalisylsyre	2 210 336	0	2 210 336
Hjerneslag	2 650 967	3 976 450	-1 325 483
Hjerteinfarkt	965 454	1 422 774	-457 320
Gastrointestinal blødning	662 805	194 943	467 863
Sum	6 489 563	5 594 168	-895 395
Effekt			
Totalt antall kardiovaskulære hendelser	45	64	-19
Inkrementell kostnad per unngåtte kardiovaskulære hendelse			47 126

$$ICER = \frac{\text{Kostnader acetylsali sylsyre} - \text{Kostnader placebo}}{\text{Effekt acetylsali sylsyre} - \text{Kostnader placebo}}$$

$$ICER = \frac{6\,489\,563 - 5\,594\,168}{64 - 45}$$

ICER = 47 126 NOK per unngåtte kardiovaskulære hendelse

16 Sensitivitetsanalyse

Den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen påvirkes av de antakelser som er gjort i analysene. Det er utført sensitivitetsanalyser på den totale kostnaden for hjerneslag, hjerteinfarkt og gastrointestinale blødninger. Det er også blitt testet for endringer i antall hendelser av hjerneslag, hjerteinfarkt og GI-blødninger i ASA-gruppen. Ved å endre kostnader og effekter vil en endring i ICER vise hvor avhengig kostnadseffektiviteten er av variabelen ved forebyggende behandling med ASA.

Det er utført endringer på totale kostnader eller hendelser for hjerneslag og hjerteinfarkt med henholdsvis $\pm 10\%$, 20% og 30% . Det ble utført endringer i total kostnad og effekt for GI-blødninger med henholdsvis $\pm 20\%$, 30% og 50% .

16.1 Effekt

Analysene er enkle legemiddeløkonomiske analyser. Effekter er hentet fra randomiserte, kliniske studier og benyttes som bakgrunn for beregning av effekter i analysen. Effektmålene fra studiene er harde endepunkter som dødelige/ikke-dødelige hjerteinfarkt, dødelige/ikke-dødelige hjerneslag og dødelige/ikke-dødelige gastrointestinale blødninger. Det antas at alle hendelsene som fremkommer i de kliniske studiene er behandlingskrevende.

16.2 Hjerneslag

TPT-studien hadde effektmålet for hjerneslag delt opp i bløende hjerneslag og trombotiske hjerneslag der dette var mulig å påvise. ASA kan forårsake bløende hjerneslag, men forbygge trombotiske hjerneslag. Det er derfor ønskelig å se hvordan ICER blir dersom det deles opp mellom disse to slagtypene.

HOT- og PPP-studien hadde ikke definert bløende og trombotiske slag på like linje med TPT-studien. ICER vil dermed bli beregnet som totalt antall slag, i tillegg til at cerebrale blødninger i hver behandlingsarm tas med i beregningen.

Det er i tillegg beregnet en ICER for PPP-studien der dødelige og ikke-dødelige slag er delt opp.

Det er også ønskelig å se hvordan ICER endrer seg dersom andelen hendelser i ASA-gruppen, eller totalkostnaden for et gjennomsnittlig tilfelle av hjerneslag er over- eller underestimert med henholdsvis 10 %, 20 % og 30 %.

16.3 Hjerteinfarkt

Det er ønskelig å se hvordan ICER endres dersom antall hendelser i ASA-gruppen, eller totalkostnaden for et gjennomsnittlig tilfelle av hjerteinfarkt er over- eller underestimert med henholdsvis 10 %, 20 % og 30 %.

I HOT-studien var antall "stumme hjerteinfarkt" også registrert. Disse infarktene ble oppdaget ved EKG ved randomisering og ved siste konsultasjon før studiens slutt. Det er interessant å se hvilken innvirkning en inkludering av stumme infarkt vil ha på ICER. Det ble derfor gjort en egen sensitivitetsanalyse der "stumme infarkt" er inkludert.

16.4 Gastrointestinal blødning

Det er i ønskelig å se hvordan ICER endres dersom totalkostnaden for et gjennomsnittlig tilfelle av en gastrointestinal blødning over- er underestimert med henholdsvis 10 %, 20 % og 30 %. Det testes også for hva ICER blir dersom antall GI-blødninger øker i ASA-gruppen.

16.5 Resultat av sensitivitetsanalysen

Tabell 45 Viser resultat av sensitivitetsanalysene ved ulik inndeling av hjerneslag, cerebrale blødninger og stumme infarkt.

Scenario	ICER – TPT	ICER – HOT	ICER – PPP
BASECASE			
ICER per unngåtte kardiovaskulære hendelse	Dominant	151 577	47 126
Hjerneslag delt opp i bløende og trombotiske	Dominant		
Totalt antall hjerneslag med dødelige cerebrale blødninger inkludert		150 008	
Totalt antall hjerneslag med cerebrale blødninger inkludert			64 567
”Stumme infarkt” inkludert		241 901	

Tabell 46 Resultat av sensitivitetsanalysene, ved endring i kostnader.

Scenario	ICER – TPT	ICER – HOT	ICER – PPP
Kostnader for hjerneslag økt m/			
10 %	Dominant	150 920	40 150
20 %	Dominant	150 263	33 174
30 %	Dominant	149 606	26 197
Kostnader for hjerneslag redusert m/			
10 %	Dominant	152 234	54 102
20 %	Dominant	152 891	61 079
30 %	Dominant	153 548	68 055
Kostnader for AMI økt m/			
10 %	Dominant	147 253	44 719
20 %	Dominant	142 928	42 312
30 %	Dominant	138 604	39 905
Kostnader for AMI redusert m/			
10 %	Dominant	155 901	49 533
20 %	Dominant	160 226	51 940
30 %	Dominant	164 550	54 347
Kostnader for GI-blødning økt m/			
20 %	Dominant	154 843	52 051
30 %	Dominant	156 475	54 513
50 %	Dominant	159 741	59 438
Kostnader for GI-blødning redusert m/			
20 %	Dominant	148 311	42 201
30 %	Dominant	146 679	39 739
50 %	Dominant	143 414	34 814

Tabell 47 Resultat av sensitivitetsanalysene, endring i antall hendelser i intervensjonsgruppen.

Scenario	ICER – TPT	ICER – HOT	ICER – PPP
Antall hendelser for hjerneslag økt m/			
10 %	Dominant	199 527	61 079
20 %	Dominant	247 477	75 031
30 %	15 849	295 427	88 983
Antall hendelser for hjerneslag redusert m/			
10 %	Dominant	103 627	33 174
20 %	Dominant	55 677	19 221
30 %	Dominant	7 727	5 269
Antall hendelser for AMI økt m/			
10 %	Dominant	159 457	52 207
20 %	Dominant	167 337	57 289
30 %	4 406	175 217	62 370
Antall hendelser for AMI redusert m/			
10 %	Dominant	143 697	42 045
20 %	Dominant	135 817	36 963
30 %	Dominant	127 937	31 882
Antall hendelser for GI-blødning økt m/			
20 %	Dominant	157 890	54 103
30 %	Dominant	161 046	57 591
50 %	Dominant	167 359	64 568
Antall hendelser for GI-blødning redusert m/			
20 %	Dominant	145 264	19 218
30 %	Dominant	142 108	22 707
50 %	Dominant	135 759	29 684

Ut i fra resultatene i sensitivitetsanalysen fremkommer det at kostnadseffektiviteten av å primærforebygge med ASA i en befolkningspopulasjon under forhøyet risiko, varierer mellom de tre studiene. I TPT-studien anses forebyggende behandling med ASA som en dominant strategi som primærprofylakse av hjerte- og karsykdommer, foruten en økning i antall hendelser på 30 % av hjerneslag eller hjerteinfarkt.

Parameteren som påvirket ICER i størst grad i disse scenarioene var antall hjerneslag i intervensjonsgruppen. Behandlingskostnadene ved et hjerneslag er relativt høy sammenliknet med behandling av et tilfelle av hjerteinfarkt eller en gastrointestinal blødning. Et økt antall slagtilfeller i intervensjonsgruppen medfører dermed økte forskjeller i kostnader mellom intervensjonsgruppen og kontrollgruppen, og det er behov for vurdering om behandling med ASA vil lønne seg.

Ved å inkludere stumme hjerteinfarkt, som i HOT, øker ICER ytterligere fordi andelen stumme infarkt i intervensjonsgruppen var høyere enn i kontrollgruppen.

17 Diskusjon

Det ytes ikke forhåndsgodkjent refusjon for ASA ved primærprofylakse mot hjerte- og karsykdommer, til tross for at behandlingsanbefalinger (18, 19) indikerer at dette kan være hensiktsmessig for pasientgrupper med forhøyet risiko for slik sykdom. Målsettingen med denne masteroppgaven er å belyse hvorvidt behandling med ASA oppfyller de faglige kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon ved primærforebygging av hjerte- og karsykdommer, i tråd med Legemiddelforskriften § 14-13.

De fire faglige kriteriene er som følger:

- a) Legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre alvorlig sykdom,*
- b) sykdommen eller risiko for sykdom som nevnt i bokstav a medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode,*
- c) legemidlet har en vitenskapelig godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon, og*
- d) kostnadene ved bruk av legemidlet står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi og til kostnader forbundet med alternativ behandling*

Et delmål for oppgaven var å utvikle grunnlag for å vurdere om det er sannsynlig at primærforebygging av hjerte- og karsykdom med ASA kan anses som en kostnadseffektiv intervensjon i pasientgrupper med ulik risiko for sykdom.

I den påfølgende diskusjonen vil man belyse grunnlaget og diskutere hvorvidt det er sannsynlig at de fire faglige kriteriene som gjelder for å kunne innvilge forhåndsgodkjent refusjon for primær profylaktisk behandling med ASA er innfridd.

17.1 Behandlingens intensjon

Det første av de fire faglige kriteriene tilsier at legemidlet skal brukes til behandling av alvorlige sykdommer eller av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller

forverre alvorlig sykdom. ASA har en bred indikasjonsstilling for bruk ved forebygging og behandling av tromboemboliske tilstander, herunder er ASA indisert ved *”Profylakse mot kardiovaskulære hendelser ved aterosklerotisk sykdom eller ved høy risiko for kardiovaskulære hendelser av andre årsaker”* (68).

Det er vel anerkjent at kardiovaskulære sykdommer er lidelser som i de fleste tilfeller betraktes som alvorlige. På verdensbasis er hjerte- og karsykdommer den ledende årsak til død. I 2005 var det estimert at 17,5 millioner mennesker døde av kardiovaskulære sykdommer, dette representerer 30 % av all global død. Av disse var 7,6 millioner forårsaket av koronarsykdom og 5,7 millioner av hjerneslag. Det er estimert at i 2015 vil nesten 20 millioner mennesker dø av hjerte- og karsykdommer (59). Også i Norge er hjerte- og karsykdommer den årsaken som krever flest liv.

Utvikling av trombotiske plakk er sentralt i utviklingen av iskemiske kardiovaskulære lidelser. Når blodplater aktiveres undergår de en rekke sekvenser som er essensielle for hemostasen, som er viktig ved tilheling av skadede årevegger. Blodplatene fester seg til skadede områder og flere funksjoner aktiveres, som blant annet medfører en adhesjon av flere blodplater. Disse sekvensene kan utløses også ved sykdom i åreveggene, som oftest på grunn av aterosklereose. Dette kan resultere i en trombose (45). Siden aktivering av blodplater spiller en kritisk rolle for utvikling av tromboemboliske sykdommer, kan en forebygging av prosessen med blodplatehemmere være av stor betydning for å unngå sykdom. Tromboksan A₂ (TXA₂) fremmer plateagresjonen. Lavdosert ASA inhiberer irreversibelt syntesen av TXA₂, og kan dermed hindre tromboemboliske tilstander (45).

Verdens helseorganisasjon anbefaler ASA som et primærforebyggende tiltak hos personer med forhøyet risiko for utvikling av hjerte- og karsykdommer (18). Helsedirektoratet har publisert et utkast til nye retningslinjer for primærforebygging av hjerte- og karsykdommer (13). Også i de norske retningslinjene er personer med høy risiko for kardiovaskulære sykdommer anbefalt ASA som primærprofylaktisk behandling.

Det er på bakgrunn av dette det er rimelig å anta at ASA som primærprofylaktisk tiltak ved kardiovaskulær sykdom oppfyller det første kriteriet om at legemidlet skal brukes til behandling av risikofaktorer som med høy sannsynlighet vil medføre eller forverre en alvorlig sykdom.

17.2 Behandlingens varighet

Det andre kriteriet tilsier at sykdommen eller risiko for sykdom medfører behov eller risiko for gjentatt behandling over en langvarig periode. Med en langvarig periode menes det behov for behandling med legemidlet i minst tre måneder i løpet av et kalenderår.

ASA virker, som omtalt tidligere, ved å inhibere COX-enzymet og dermed hindre syntesen av TXA₂. TXA₂-syntesen tar seg ikke opp igjen før de affekterte blodplatene er erstattet med nye blodplater, dette tar ca. 7 – 10 dager (45). I preparatomtalen for Albyl-E® er doseringen; *”Ved aterosklerotisk sykdom og ved høy risiko for kardiovaskulære hendelser: 75-160 mg daglig”*. Med dette doseringsregimet holdes plateaggresjonen på et lavere nivå over tid, og risiko for trombotiske hendelser vil være redusert.

Ved forebyggende behandling av risikofaktorer for hjerte- og karsykdom er målet med behandlingen å redusere nivået av risiko. Behandlingens varighet vil derfor være avhengig av nivået av risiko. Det er ikke urimelig å anta at pasienter med forhøyet risiko har behov for en langvarig forebyggende behandling, slik som de ofte får med eksempelvis kolesterolsenkende legemidler og antihypertensiva. WHO anbefaler lavdosert ASA (75 mg daglig) for alle pasienter med høy risiko for utvikling av kardiovaskulære sykdommer, såfremt det ikke foreligger kontraindikasjoner og blodtrykket er velkontrollert (18).

Flere randomiserte kliniske studier (23-25, 85-87) har, som beskrevet i kapittel 10, evaluert effekten av ASA som primærprofylakse av kardiovaskulære sykdommer. Varigheten av disse kliniske studiene som evaluerte endringer i harde endepunkter med ASA som primærprofylakse varierte fra 3,6 år til 10,1 år. Dette er i tråd med kunnskapen om at hjerte- og karsykdommer er tilstander som utvikles over tid, og at effekt av forebyggende behandling vil derfor først kunne observeres etter lang tids behandling.

Det er derfor rimelig å anta at forebyggende behandling med ASA krever en behandling utover 3 måneder i året for å unngå kardiovaskulære hendelser.

17.3 Dokumentasjon av klinisk effekt

Det tredje kriteriet tilsier at legemidlet skal ha en godt dokumentert og klinisk relevant virkning i en definert, aktuell pasientpopulasjon.

Det er gjennomført en rekke randomiserte kliniske studier (23-25, 85-87) og meta-analyser (89, 90) som understøtter oppfatningen om at ASA har en gunstig effekt som primærprofylakse av hjerte- og karsykdommer.

De tre studiene som ble lagt til grunn for de legemiddeløkonomiske analysene baserte seg på pasienter med høy risiko for utvikling av hjerte- og karsykdom. Resultatene i studiene viste at andelen ikke-dødelige hjerteinfarkt var signifikant mindre blant de intervenerte, i forhold til placebokontrollene. Resultatene for HOT- og PPP-studien viste at ASA signifikant reduserte andelen alvorlige hjerte- og karhendelser. For resultatene i TPT- og HOT-studien var det ingen signifikant forskjell i andel total dødelighet, og heller ikke ved kardiovaskulær død. I TPT- og HOT-studien viste resultatene at det var ingen forskjell i insidens av slag mellom de intervenerte og kontrollene. Resultatene fra PPP-studien viste en reduksjon i alle sine endepunkter blant de intervenerte, i forhold til kontrollgruppen. Hyppigheten av alvorlige blødninger var høyere blant de som fikk ASA, enn blant kontrollene.

Flere meta-analyser, som er tidligere omtalt i kapittel 10.2, konkluderte også med at primærforebyggende behandling med ASA viste en gunstig effekt blant pasienter med høy risiko for utvikling av hjerte- og karsykdommer.

Det er omdiskutert hvorvidt kvinner har en like god effekt av ASA som primærprofylakse av hjerte- og karsykdommer, som menn har. Andelen kvinner i de kliniske studiene var for liten til å kunne dra sikre konklusjoner for effekt av ASA som primærprofylakse blant kvinner. I en subgruppe-analyse i Women's Health Study (87) viste resultatene en signifikant reduksjon i alvorlige kardiovaskulære hendelser, iskemiske slag og hjerteinfarkt blant kvinner over 65 år eller eldre.

Det er på bakgrunn av flere publiserte kliniske studier og meta-analyser rimelig å anta at det finnes god dokumentasjon på effekten av ASA som primærforebyggende tiltak mot kardiovaskulære sykdommer.

17.4 Legemidlets kostnadseffektivitet

Det fjerde kriteriet tilsier at kostnadene ved bruk av legemidlet skal stå i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi, og til kostnader forbundet med alternativ behandling. Et viktig delmål i denne oppgaven var å danne et grunnlag for å belyse kostnadseffektiviteten til ASA som primærprofylaktisk behandling av hjerte- og karsykdommer.

Det ble utarbeidet tre separate legemiddeløkonomiske analyser basert på kliniske studier i ulike pasientpopulasjoner, for å vurdere hvorvidt ASA er et kostnadseffektivt alternativ i primærforebyggende behandling av kardiovaskulære sykdommer. De studiene som ble lagt til grunn for de legemiddeløkonomiske analysene var Thrombosis Prevention Trial (TPT), Hypertension Optimal Treatment (HOT) og Primary Prevention Project (PPP).

Resultatene i TPT-analysen viste at behandling med ASA som primærprofylakse av hjerte- og karsykdommer både kostet mindre, og hadde en bedre effekt enn de som mottok placebo. TPT-analysen viste derfor en dominant behandlingsstrategi med ASA som primærprofylakse. Resultatene i PPP-analysen viste en kostnad på 47 126 NOK per unngåtte kardiovaskulære hendelse, mens HOT-analysen ga en kostnad på 151 557 NOK per unngåtte kardiovaskulære hendelse.

Det kardiovaskulære effektmålet inkluderte flere ulike hendelser med ulik alvorlighetsgrad. Resultatet fra PPP, ga en ICER som virket tilsynelatende kostnadseffektiv i favør av ASA. ICER for HOT-analysen ga ikke et innlysende kostnadseffektivt resultat. Det er likevel ikke urimelig å anta at 151 577 NOK er et relativt lite beløp å betale for å unngå en kardiovaskulær hendelse, basert på de effektestimatene som ble lagt til grunn for forskjell mellom de intervenerte og kontrollene.

Å benytte 151 577 NOK for å unngå et tilfelle med slag eller et kardiovaskulært dødsfall er rimelig å anta som et kostnadseffektivt alternativ. Dette fordi et slagtilfelle ofte medfører store kostnader påfølgende år, siden en stor andel av de slagrammede ofte behøver tilrettelegging og varig omsorg etter en hendelse. På en annen side kan denne kostnaden virke lite kostnadseffektiv dersom det er et hjerteinfarkt som avverges. I denne masteroppgaven var den direkte kostnaden for et hjerteinfarkt beregnet til ca. 50 000 kroner. Det kan derfor virke, i følge HOT-analysen, lite kostnadseffektivt å intervensere

pasienter under risiko for å unngå et tilfelle av hjerteinfarkt. Effektestimatet som ble benyttet kan likevel ikke deles inn slik som diskutert over, men det er med på å sette kostnaden i perspektiv.

De store forskjellene i ICER fra TPT-analysen som viste seg å være dominant strategi ved basecase, og til HOT-analysen som ga en ICER på 151 577 NOK per unngåtte kardiovaskulære hendelse kan forklares på bakgrunn av flere faktorer. Det første er studienes varighet, som varierte fra 3,6 år og 3,8 år for hhv PPP og HOT, til 6,8 år for TPT. Kostnadene som ble lagt til grunn i de legemiddeløkonomiske analysene hadde samme tidsperspektiv som studienes varighet. Dette kan medføre en underestimering av kostnader knyttet til primærprofylakse med ASA. En av årsakene til forskjellen kan være at TPT-analysen inkluderte flere påfølgende år enn de to andre studiene, og dermed tok med flere av påfølgende kostnader knyttet til oppfølging av hendelsene som fremkom i studien. En annen viktig faktor var at en stor risikofaktor ble så å si eliminert i HOT-studien, siden målet var å finne det blodtrykket som var assosiert med lavest risiko for kardiovaskulær sykdom. Hypertensjonspasientene i HOT-studien fikk derfor en god behandling av det høye blodtrykket. Som tidligere omtalt er hypertensjon den faktoren som i høyest grad øker risiko for utvikling av hjerneslag. Pasientene i HOT-studien hadde derfor sannsynligvis en lavere risiko for å utvikle hjerneslag enn i de andre to studiene, med tanke på velbehandlet blodtrykk. Resultatene i HOT-studien viste ingen forskjell i andel slag mellom de intervenerte og kontrollene. Andelen hjerneslag i intervensjonsgruppen fremkom i sensitivitetsanalysene som den parameteren som var mest sensitiv for endringer, og ga store variasjoner i ICER. En tredje viktig faktor for de ulike resultatene fra de tre legemiddeløkonomiske analysene, kan være ulik risiko for hjerte- og karsykdom for studiepopulasjonene i de tre kliniske studiene. TPT-studien inkluderte personer med 20 % risiko, eller 25 % risiko i regioner med særlig høy insidens av dødelighet på grunn av iskemisk hjertesykdom. Disse ble ansett som høyrisikopasienter som passet inn i studien. PPP-studien inkluderte pasienter med én eller flere risikofaktorer for utvikling av hjerte- og karsykdom. Det var ca. 30 % av deltakerne som bare hadde én risikofaktor for utvikling av hjerte- og karsykdom ved baseline, mens 40 % hadde to risikofaktorer. Hvorvidt dette gjenspeiler en person med høy risiko er beheftet med usikkerhet. I HOT-studien ble en alvorlig risikofaktor for kardiovaskulær sykdom eliminert pga av god blodtrykksbehandling.

Det var derfor ulike risikoprofiler mellom de tre kliniske studiene som kan være en faktor til de ulike resultatene av ICER.

En annen måte å oppgi kostnadseffektiviteten på er "kostnad per unngåtte dødsfall", som for PPP ble beregnet til 63 957 NOK. Majoriteten av kohorten i PPP-studien var i alderen 60 – 69 år. I 2007 var forventet levealder for kvinner og menn i Norge hhv 83 år og 78 år (111). Blant syke antas det at forventet levealder er kortere enn for gjennomsnittet, hvilket tilser at pasientene i PPP hadde en forventet gjenværende levetid på ca. 10 år. Dette gir en kostnad per vunnet leveår på 6 396 NOK, som igjen indikerer at behandling med ASA som primærforebyggende tiltak kan være et tilsynelatende kostnadseffektivt alternativ. Ved basecase i HOT-analysen var kostnad per unngåtte kardiovaskulære hendelse 151 577 NOK. Kostnad per unngåtte dødsfall ble beregnet til ca. 1,15 millioner NOK. Dette gir en kostnad på 114 756 NOK for et vunnet leveår, såfremt det var 10 gjenværende leveår. På bakgrunn av de foreslåtte og beregnede kostnadsgrenser hentet fra rapporten i Sosial - og Helsedirektoratet (112) er det ikke urimelig å anta at behandling med ASA oppfyller det fjerde kriteriet også.

På bakgrunn av resultatene fra de tre legemiddeløkonomiske analysene er det derfor rimelig å anta at ASA utgjør et kostnadseffektivt tiltak ved primærprofylakse av kardiovaskulære sykdommer, og dermed også oppfyller det fjerde kriteriet som tilsier at legemidlets kostnader må stå i et rimelig forhold til den behandlingsmessige verdi for å vise seg refusjonsverdig.

Andre legemiddeløkonomiske analyser vil bli kort omtalt senere i kapittel 17.5.

Sensitivitetsanalyser

Analysene er basert på flere antakelser knyttet til ressursbruk og kostnader. Det ble derfor utført sensitivitetsanalyser, for å se hvor stort utslag endringer i kostnad eller effekt hadde for resultatet. Disse er utført for å si noe om i hvilken grad en økning eller reduksjon i total kostnader og helseeffekter har innvirkning på ICER.

Sensitivitetsanalysene som er gjennomført belyser ikke betydningen av endringer i hver enkelt variabel som var beheftet med usikkerhet. Det ble derimot analysert hvordan en endring av total kostnadene, eller effektene ville påvirke ICER. Disse ble utført som enveis sensitivitetsanalyser. Total kostnadene for hjerneslag og hjerteinfarkt ble endret med hhv. $\pm 10\%$, 20% og 30% . GI-kostnadene ble endret med $\pm 20\%$, 30% og 50% . Videre ble anslag for effektestimaterne for intervensjonsgruppen endret i tråd med det som ble gjort for kostnadene, for å kunne se i hvilken grad forskjellen i antall hendelser mellom gruppene hadde innvirkning på ICER.

Resultatene fra sensitivitetsanalysene viste at kostnadseffektiviteten til ASA var følsom for endringer i antall hjerneslag i intervensjonsgruppen sammenliknet med kontrollgruppen. Dersom antall hjerneslag blant de intervenerte økte betraktelig slik at forskjellen mellom intervensjonsgruppen og kontrollgruppen ble utjevnet, viste ASA seg å være et lite kostnadseffektivt behandlingsalternativ. Det motsatte viste seg å være tilfelle hvis antall hendelser blant de intervenerte ble redusert. Endring i antall slaghendelser i intervensjonsgruppen hadde størst betydning for i hvilken retning ICER vipper, på grunn av de relativt store kostnadsendringene hjerneslag medfører. Denne antakelsen er i tråd med resultatet for analysen som var basert på HOT-studien, der det i basecase ikke var noen betydelig forskjell i andel slag mellom intervensjonsgruppen og kontrollgruppen. I TPT-studien var antall hjerneslag i intervensjonsgruppen og kontrollgruppen hhv. 18 og 26 slag. Dersom andelen slag økte med 30% blant de intervenerte viste ASA seg ikke lenger å være en dominant behandlingsstrategi. Ingen av de andre endringene i effekter endret ICER i den grad andelen hjerneslag gjorde.

Analysemetoden

Slik de legemiddeløkonomiske analysene er lagt opp i denne masteroppgaven er effektforskjeller ved behandling med ASA og placebo/åpen kontroll hentet fra randomiserte kliniske studier. Forskjeller i totalt antall kardiovaskulære hendelser mellom alternativene ble lagt til grunn som mål for de legemiddeløkonomiske analysene, og følgelig ga den inkrementelle kostnadseffektivitetsratioen (ICER) kostnad per unngått kardiovaskulær hendelse. Effektforskjeller i hjerneslag, hjerteinfarkt og gastrointestinale blødninger ble lagt til grunn for å beregne kostnader for hver behandlingsarm.

De kliniske studiene presenterte ikke kvantitativt og kvalitativt ressursbruk for hver behandlingsarm. Dette medfører at det ikke var mulig å gjøre en ren "piggy-back analyse", der forskjeller i effekt og ressursbruk er basert på samme pasientpopulasjon innen en felles klinisk ramme. Ulempen med å basere beregninger av kostnader på ressursbruk slik de fremkommer i en klinisk studie kan være at det påløper kostnader for ressurser som er drevet av studiens design og protokoll, og dermed ikke er representative for vanlig klinisk praksis. I analysene er det derfor etterstrebet at antatt ressursbruk, og de tilhørende enhetskostnadene er i størst mulig grad i tråd med norsk klinisk praksis. Det forholdet at ressursbruk ikke er presentert i studiene der effektmålene er hentet fra, medfører behov for å gjøre antakelser om hendelsene som fremkommer i løpet av studiens varighet. Usikkerheten som antakelsene om ressursbruken medførte ble belyst i sensitivitetsanalyser.

Kostnadene i denne masteroppgaven begrenset seg kun til de som påløper på grunn av primærprofylakse med ASA, samt kostnader knyttet til behandling og oppfølging av eventuelle kardiovaskulære hendelser og bivirkninger av primærprofylakse på grunn av økt blødningsrisiko med ASA. I analysene er kostnader som påløper utover studiens varighet ikke lagt til grunn. Dette kan bidra til en underestimert av kostnader av ikke å gi primærprofylakse med ASA av to grunner. For det første har pasienter som har gjennomgått en kardiovaskulær hendelse en økt risiko for en ny hendelse. Studiene gir imidlertid ikke informasjon om forskjeller i andre gangs hendelser. Kostnader knyttet til disse er derfor ikke lagt til grunn, selv om det er rimelig å anta at disse i større grad skjer hos pasienter som ikke har fått primærprofylakse med ASA. For det andre er analysens tidsperspektiv i tråd med de kliniske studienes observasjonstider. Kardiovaskulære hendelser, særlig hjerneslag, vil

imidlertid ofte kunne medføre kostnader som går utover studiens varighet, og vil som sådan også underestimere kostnader ved ikke å gi til pasienter med høy risiko, primærprofylakse med ASA.

Effektmål

Kostnadseffektiviteten ble primært oppgitt som kostnader per unngåtte kardiovaskulære hendelse. I alle de tre kliniske studiene bestod det primære endepunktet av aggregerte data, men i studiene var det primære endepunktet definert ulikt. Et aggregert endepunkt er sammensatt av flere hendelser som kan ha ulik alvorlighetsgrad, det kan derfor være vanskelig å benytte dette som grunnlag for sammenlikning.

I TPT-studien ble endepunktet definert som alle iskemiske hjertesykdommer, både dødelige og ikke-dødelige hendelser. HOT-studien definerte endepunktet som alle hjerteinfarkt, alle slag og alle andre kardiovaskulære dødsfall. PPP-studien definerte det aggregerte endepunktet som samlet kardiovaskulær død, ikke-dødelige hjerteinfarkt og ikke-dødelige slag. På bakgrunn av dette har HOT- og PPP-studien samme mål for sykdom inkludert i endepunktet sitt, mens TPT-studien kun inkluderte iskemiske hjertesykdommer og død forårsaket iskemisk hjertesykdom. Det kan derfor være vanskelig direkte å sammenlikne ICER for TPT-analysen, med resultatene for de andre to studiene. ICER for TPT-analysen oppga kostnad per unngåtte kardiovaskulære hendelse i form av iskemiske hjertesykdommer og død forårsaket iskemisk hjertesykdom. ICER for HOT- og PPP-analysene inkluderer i tillegg cerebrovaskulær hendelse i form av hjerneslag. Derfor vil kostnader per unngåtte kardiovaskulære hendelse være forskjellig, på grunn av effektestimater som er lagt til grunn for effektforskjell.

Det er ikke nødvendigvis feil å benytte et aggregert endepunkt, så lenge en viser varsomhet ved tolkning av resultatene.

Hendelser lagt til grunn for kostnadsberegninger av de legemiddeløkonomiske analysene

Det primære aggregerte endepunktet ble lagt til grunn i de legemiddeløkonomiske analysene. I tråd med dette ble de kostnadmessige konsekvensene av hjerteinfarkt og hjerneslag lagt til grunn for beregninger av kostnader. Behandling med ASA medførte høyere risiko for blødninger i alle de tre kliniske studiene. I de legemiddeløkonomiske analysene har man kun beregnet kostnader forbundet med alvorlige gastrointestinale blødninger. Dette er basert på en antakelse om at mindre alvorlige blødninger i liten grad er behandlingskrevende, og medfører derfor heller ikke kostnader.

Forskjeller mellom behandlingsarmene med hensyn til en del andre kardiovaskulære hendelser var presentert i PPP-studien, for eksempel angina pectoris og transitoriske iskemiske angrep (TIA). Kostnader knyttet til behandling av disse tilstandene ble ikke inkludert i analysene for å begrense omfanget av disse. Det var imidlertid slik at disse hendelsene forekom mindre hyppig blant pasientene som mottok ASA enn i kontrollgruppen. Slik sett er det rimelig å anta at kostnadene forbundet med ikke å gi ASA som primærprofylakse er noe underdrevet.

I HOT-studien ble forskjeller i antall stumme infarkt presentert. Disse ble diagnostisert ved EKG ved studiens slutt, og kostnader knyttet til behandling av disse ble derfor heller ikke inkludert i den legemiddeløkonomiske analysen.

I HOT-studien ble gastrointestinale blødninger delt inn i to kategorier, de dødelige og de ikke-dødelige. I den legemiddeløkonomiske analysen basert på HOT-studien ble det antatt at dødelige GI tilsvarte DRG "Komplisert magesår eller blødning i fordøyelseskanalen" og ikke-dødelige GI tilsvarte DRG "Ukomplisert magesår eller blødning i fordøyelseskanalen". Komplisert mageblødning har en høyere DRG vekt enn ukompliserte blødninger, hvilket medfører en høyere kostnad for hospitalisering av kompliserte mageblødninger enn for de ukompliserte. Det er usikkert om kostnadene forbundet med kompliserte- og ukompliserte magesår er en adekvat tilnærming for å beregne kostnader for dødelige- og ikke-dødelige gastrointestinale blødninger. Derfor ble det utført sensitivitetsanalyser, som viste at endring

i kostnader forbundet med gastrointestinale blødninger hadde liten effekt på resultatet av analysen.

Skille mellom blødende og trombotiske slag

Hjerneslag deles inn i to hovedgrupper, de blødende og de trombotiske hjerneslagene. Ca. 85 % av slagene er trombotiske hjerneslag (hjerneinfarkt) og omtrent 15 % er blødende (hjerneblødninger). ASA forebygger trombotiske slag, men kan øke risiko for blødende slag. I analysene ble det skilt mellom blødende og trombotiske slag der dette var mulig. I basecase i de legemiddeløkonomiske analysene ble ikke forskjell i blødende og trombotiske slag lagt til grunn. Resultatene for TPT-studien oppga slag i blødende og trombotiske. De to andre studiene oppga totalt antall slag og antall cerebrale blødninger.

Det ble testet i sensitivitetsanalysene hvordan utslag et skille mellom blødende og trombotiske slag ville ha på ICER, der dette var mulig. Resultatene fra TPT-studien viste at det var langt flere trombotiske hjerneslag i kontrollgruppen enn blant de intervenerte, med hhv 18 og 10 tilfeller av hjerneinfarkt i hver behandlingsarm. Samtidig var det 2 hendelser med hjerneblødning i ASA-gruppen, og ingen hjerneblødninger i kontrollgruppen. Totalt sett var det flere som opplevde hjerneslag i kontrollgruppen, enn blant de intervenerte. ICER, der det ble skilt mellom hjerneblødninger og hjerneinfarkt, viste at behandling med ASA fortsatt var en dominant strategi.

I HOT-studien viste resultatene at andelen ikke-dødelige cerebrale blødninger var den samme for de intervenerte som for kontrollene. Mens det bare var én hendelse mer av dødelige cerebrale blødninger blant kontrollene, enn de intervenerte. Dette ga et utslag på ICER i favør av ASA.

PPP-studien viste det motsatte av HOT. Andelen cerebrale blødninger var større i intervensjonsgruppen enn blant kontrollene. Dermed gikk ICER i disfavør av primærprofylakse med ASA.

Antakelser knyttet til hendelser og dødsfall

Det ble gjort en antagelse om at hjerte- og karhendelser, og blødninger inntraff midtveis i studiens forløp. Dersom det hadde vært antatt at hendelsene i gjennomsnitt inntraff tidligere enn halvveis i studien, ville kostnadene forbundet med behandling og sekundærprofylakse av hendelser økt og drevet resultatene av analysene i favør av ASA. Det motsatte ville gått i disfavør av ASA.

De tre kliniske studiene ble utført på 1980- og 1990-tallet, med flere land fra både Europa og andre kontinenter inkludert. Dødeligheten for hjerteinfarkt og hjerneslag varierte mellom de intervenserte og kontrollene i studiene. Det var også stor forskjell i dødeligheten blant de som fikk hjerneslag eller hjerneinfarkt, mellom TPT- og PPP-studien. HOT-studien publiserte ikke data som var nødvendig for å kunne beregne dødeligheten for hjerteinfarkt og hjerneslag individuelt av de som ble rammet, men den totale kardiovaskulære dødeligheten var ca. 42 %. På grunn av store variasjoner i dødelighet mellom studiene, og at studiene ble utført for noen tiår tilbake, ble dødeligheten for slag og hjerteinfarkt i analysene hentet fra litteraturen. Dette ble gjort for bedre å tilpasse norske forhold i de legemiddeløkonomiske analysene.

Antall hendelser vs. QALYs

Resultatene fra de legemiddeløkonomiske analysene presenterer kostnader per unngåtte kardiovaskulære hendelse, og tar dermed ikke hensyn til livskvaliteten til pasienter som opplever en kardiovaskulær hendelse, eller gastrointestinal blødning.

I kostnad-nytte analyser måles nytte av et behandlingsalternativ i antall kvalitetsjusterte leveår, QALY. I en slik analyse antas det at verdien av en helseforbedring knyttet til behandlingstiltaket kan tallfestes som et produkt av den livskvalitetsforbedringen som pasienten oppnår, og det antall år pasienten får glede av forbedringen. Livskvalitetsforbedringer uttrykkes på en skala fra null til én, der tallverdiene null og én tilsvarende hhv. død og frisk. Et vunnet leveår som frisk får verdien én. Denne gevinsten kalles et kvalitetsjustert leveår (QALY). Den kan brukes som en måleenhet på alle typer helsegevinster; levetidsforlengelse, symptomdemping, funksjonsbedring (27).

Ett tilfelle av for eksempel hjerneslag med funksjonshemming forventes å føre til et større tap i livskvalitet, enn ved ett tilfelle av gastrointestinal blødning. Samt vunnet livskvalitet for å unngå en kardiovaskulær hendelse eller blødning. Antallet pasienter som ble berørt av en kardiovaskulær hendelse i studiene var høyere blant kontrollene, enn blant de intervenerte. I så måte kan man forvente at det ville være i favør av ASA å ta hensyn til livskvalitet i beregning av kostnadseffektiviteten.

Det er betydelige utfordringer knyttet til beregninger av livskvalitetstap ved gjennomgått hjerteinfarkt og hjerneslag. Det er særlig tilfelle ved hjerneslag, der konsekvenser av gjennomgått slag på livskvalitet varierer betydelig. På grunn av manglende data og metodologiske utfordringer har man derfor valgt ikke å legge konsekvenser for livskvalitet til grunn i de legemiddeløkonomiske analysene.

Antakelser knyttet til ressursbruk

Det er beheftet usikkerhet knyttet til hvordan pasientene transporteres til lege og sykehus. Både hjerneslag og hjerteinfarkt er alvorlige hendelser som krever øyeblikkelig innleggelse. Det ble antatt en fordeling mellom bakkeambulanse og luftambulanse på hhv. 70 % og 30 %. De aller fleste oppdrag forventes å utføres av bakkeambulanse, men luftambulanse skal likevel ikke holdes tilbake ved alvorlige hendelser når det ellers vil ta for lang tid å komme seg til sykehus ved hjelp av bakkeambulanse.

I analysene ble det antatt at alle GI-pasienter ble innlagt ved sykehus. Den antakelsen var basert på bakgrunn av kliniske funn i studien (definisjon av alvorlig gastrointestinal blødning). Antakelsene om 100 % sykehusinnleggelse er i grunn den mest sannsynlige antakelsen, men en antakelse om en lavere prosentandel som sykehusinnlegges ville drevet resultatet i favør av ASA. Endringer i kostnader knyttet til GI-blødninger hadde liten innvirkning på resultatene i sensitivitetsanalysen.

Det er ikke beregnet kostnader for legekonsultasjon før innleggelse ved sykehus ved hjerteinfarkt og slag. Dette er ikke gjort fordi datagrunnlaget for andelen pasienter som gjennomfører slike konsultasjoner er usikkert. Dette er en konservativ antakelse på vegne av ASA. En inklusjon av slike kostnader kunne imidlertid medført en bias i favør av ASA, fordi

man kan tenke seg at det gjennomføres en del legebesøk til pasienter ved mistanke om hjerteinfarkt, som aldri medfører innleggelse ved sykehus.

Etter et gjennomgått hjerneslag ble det antatt at 21 % av pasientene krevde videre intensiv behandling. Det ble antatt at etter forlenget intensiv behandling ble disse utskrevet hjem, med videre oppfølging av hjemmetjenesten. I tillegg ble det antatt at de 38,5 % som ble skrevet direkte hjem fikk oppfølging i form av hjemmetjeneste. Disse prosentandelene er basert på data hentet fra "Norsk Legemiddelhåndbok", som beskriver pasientflyten etter akuttbehandling ved en slagenhet. I de legemiddeløkonomiske analysene ble det antatt at dødeligheten ved slag var 30 %. Andelen av pasienter som da ble utskrevet hjem, til videre rehabilitering eller sykehjem ble derfor vektet på bakgrunn av prosentandelene i "Norsk Legemiddelhåndbok". Hvorvidt dette gjenspeiler den kliniske praksisen er beheftet med usikkerhet.

Det er flere faggrupper som samarbeider om rehabilitering av en slagpasient (fysioterapeut, lege, sykepleier, ergoterapeut, logoped osv) (15). I modellene ble kun hjemmetjenesten, og oppfølging hos lege inkludert. Dette gir lave kostnader knyttet til oppfølging av et hjerneslag. I sensitivitetsanalysene ble det testet for endringer i kostnader knyttet til hjerneslag. Det viste seg at en økt kostnad ved slagbehandling, gikk i favør av ASA. Dermed var det trolig en konservativ løsning å utelukke andre faggrupper som ofte er involvert i rehabilitering av en slagpasient.

Eventuelle forskjeller mellom intervensjonsgruppen og kontrollgruppen i indirekte kostnader i form av produksjonstap ble ikke lagt til grunn i analysene. Dersom kostnader knyttet til produksjonstap hadde blitt inkludert i de legemiddeløkonomiske analysene, ville dette mest sannsynlig gått i ASAs favør. Sykemeldingsperiodene er sannsynligvis lengre ved hjerneslag og hjerteinfarkt, enn ved en gastrointestinal blødning. Resultatene i studiene viste at det var færre som opplevde hjerteinfarkt og hjerneslag blant de intervenerte, enn blant kontrollene. Dette ville medført et større produksjonstap for kontrollgruppen. I alle de kliniske studiene var det flere som opplevde blødninger i den intervenerte gruppen. Sykemeldingsperioden ved GI-blødninger er ikke like lang som for hjerte- og karsykdommer. På bakgrunn av denne antakelsen er trolig produksjonstapet ved en kardiovaskulær hendelse

høyere, enn i forhold til en GI-blødning. Derfor er det sannsynlig at det var en konservativ avgjørelse å utelate indirekte kostnader i de legemiddeløkonomiske analysene.

Pasientpopulasjonene i de tre studiene var rundt pensjonsalder, og en inklusjon av indirekte kostnader ville kunne medføre en større usikkerhet til analysen på grunn av antakelser angående hvor høy andel av pasientene som faktisk var i fulltidsarbeid.

Tidsperspektiv

Det er ønskelig med langvarige studier ved forskning på kroniske sykdommer, fordi det kan ta tid ved en kronisk sykdom at en klinisk manifestasjon inntreffer. Pasienter som lider av hypertensjon kan gå lenge med et velbehandlet blodtrykk før et eventuelt hjerneslag inntreffer. Det positive med studiene som ble lagt til grunn for analysene var, at de har pågått over relativt lange perioder.

Det er vanlig ved kroniske sykdommer å lage analyser hvor effekten og kostnadene knyttet til behandling ekstrapoleres utover varigheten til den kliniske studien. Det er en mangel ved modellene i denne oppgaven at de ikke har ekstrapolert effekter og kostnader utover studieslutt. Dette medfører at modellene ikke fanger opp ressursbruk på grunn av kardiovaskulære hendelser som påføres i tidsperioden etter studiens slutt. Et eksempel på dette er ved slag der pasientene kan være omsorgstrengende resten av livet. Et annet eksempel er kostnadene knyttet til påfølgende kardiovaskulære hendelser etter en første hendelse. Dette betyr at i denne masteroppgaven er kostnadsbesparelsene ved å unngå en kardiovaskulær hendelse trolig underestimert, noe som er i disfavør av behandling med ASA.

Studiegrunnlag og generaliserbarhet av resultater

TPT-studien inkluderte menn fra Storbritannia og Nord-Irland som ble ansett som pasienter med høy risiko for iskemisk hjertesykdom. HOT-studien inkluderte menn og kvinner med økt risiko for en kardiovaskulær sykdom. Studiedeltakerne ble rekruttert fra Europa, Asia, Sør- og Nord-Amerika. Norge var også representert med i overkant av 2 % av studiepopulasjonen ved studiestart. Den italienske studien PPP-studien inkluderte både menn og kvinner, med én eller flere risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom. Det er alltid usikkerhet knyttet til

generaliserbarheten av en klinisk studie til en generell populasjon. Alle tre studiene hadde et pasientgrunnlag fra Europa, i tillegg besto ca. 9 % av HOT-studien av skandinavere og finlendere ved studiestart.

Et viktig moment er om pasientkarakteristikken ved baseline er noe vi kan forvente å finne i norsk klinisk praksis. Andelen røykere i TPT, HOT og PPP var hhv. 41 %, 16 % og 15 %. Figur 1 viser andelen røykere i Norge i alderen 16 – 64 år. Senest i 2008 var det ca. 20 % i aldersgruppen 16 – 64 år som røykte daglig. Gjennomsnittlig KMI for deltakerne i de tre kliniske studiene var rundt 27-28 kg/m². Figur 3 viser at nivå av KMI øker i befolkningen. Blant to av fylkene som ble undersøkt i perioden 2000 – 2003 var gjennomsnittlig KMI for menn > 27 kg/m². En nyere helseundersøkelse vil kunne avklare om KMI fortsetter å øke i den norske befolkningen. Gjennomsnittlig kolesterolnivå for populasjonen i de kliniske studiene var rundt 6,1- 6,4 mmol/L. Figur 7 viser andelen med kolesterolnivå > 8 mmol/L. Det ser ut til at det er en jevn nedgang i kolesterolverdier i den norske befolkningen. "Cut-off" ved undersøkelsene av kolesterolnivå var 8 mmol/L. Dette betyr at det likevel kan være en del nordmenn med kolesterolnivå opp mot 8 mmol/L, og i området rundt det som ble målt i de kliniske studiene. Figurene 5 og 6 viser andelen kvinner og menn med forhøyet og moderat forhøyet blodtrykk. Disse tyder på at befolkningen også har nedadgående blodtrykkverdier. Likevel er det en andel med moderat forhøyet blodtrykk på nivå med det som var å finne ved baseline i de kliniske studiene TPT og PPP. Ved baseline var gjennomsnittlig blodtrykk i HOT-studien 170/105 mmHg. Figur 5 viser at en andel mindre enn 2 % av de undersøkte i norske fylker, hadde et blodtrykk høyere enn 170/110 mmHg. Det er ikke urimelig å anta at den nedadgående trenden i blodtrykk i de undersøkte fylkene skyldes at pasientene under risiko har fått behandling for sitt høye blodtrykk, slik som pasientene i HOT-studien fikk.

WHOs retningslinjer ved forebyggende behandling av hjerte- og karsykdom anbefaler ikke ASA til pasienter med et blodtrykk over 150/90 mmHg. I preparatomtalen til Albyl-E® står det som en forsiktighetsregel: *"Ved primærprofylakse hos høyrisikopasienter er det en forutsetning at blodtrykket er godt kontrollert"*. Resultatene i HOT-studien viste at pasientene i studiene hadde oppnådd et blodtrykk ned mot 145/85 mmHg. Resultatene i HOT-studien indikerer at velbehandlet blodtrykk er viktig ved forebyggende behandling av

hjerter- og karsykdom. I norsk klinisk praksis er det vanlig å behandle pasienter primærforebyggende dersom blodtrykket over 170/100 mmHg (19).

På bakgrunn av dette antas det at verdiene for de ulike risikofaktorene som ble målt i de tre studiepopulasjonene, er å finne i norsk klinisk praksis.

Det er mange fellestrekk i pasientkarakteristikk ved baseline mellom de kliniske studiene. Generelt sett var inklusjonskriteriene for de tre studiene like, fordi alle studiene inkluderte pasienter med én eller flere risikofaktorer for utvikling av hjerter- og karsykdom. På bakgrunn av eksklusjonskriteriene var det likevel noen ulikheter mellom de tre kliniske studiene, som ga en ulik risiko for utvikling av hjerter- og karsykdom. Den største forskjellen i eksklusjonskriteriene mellom de tre studiene, var at HOT-studien inkluderte i tillegg pasienter med tidligere hjerter- og karsykdom, såfremt det var 12 måneder siden siste kardiovaskulære hendelse. I TPT-studien ble pasientene med 20 % risiko, eller 25 % risiko i regioner med særlig høy insidens av dødelighet på grunn av iskemisk hjertesykdom, ansett som høyrisikopasienter som passet inn i studien. PPP-studien inkluderte personer med én eller flere risikofaktorer for kardiovaskulær sykdom, der det var ca. 30 % av deltakerne som kun hadde én risikofaktor. Det er usikkert hvilken av studiepopulasjonene som er mest sammenfallende med hva man kan forvente i Norge.

I de tre kliniske studiene var doseringen av ASA sammenfallende med norsk terapitradisjon, som er 75 mg – 160 mg daglig. Pasientene ble ved studiestart behandlet for risikofaktorer som høyt kolesterol, høyt blodtrykk og diabetes. Hvor aggressivt disse pasientene ble behandlet for disse faktorene, og hvilke legemidler som ble benyttet er usikkert. Det er derfor beheftet usikkerhet til om den primærforebyggende behandlingen under studiene, var den samme som norske terapitradisjoner anbefaler i dag.

17.5 Andre legemiddeløkonomiske analyser

Flere tidligere utenlandske legemiddeløkonomiske analyser har også vist at ASA er et kostnadseffektivt alternativ som primærprofylakse av pasienter med høy risiko for utvikling

av hjerte- og karsykdom. Flere av disse baserte seg på samme studier som de som ble lagt til grunn for de legemiddeløkonomiske analysene i denne masteroppgaven. Noen av de utenlandske legemiddeløkonomiske analysene blir kort omtalt her.

En kostnadseffektivitetsstudie utført av Greiving JP. et al. (113) analyserte hvilke subgrupper, kjønn og alder, som ville dra nytte av primærforebyggende behandling med ASA. De benyttet en kostnad-nytte analyse (CUA). Resultatene viste at blant 55 år gamle menn uten risikofaktorer, var den inkrementelle kostnytteratioen for ASA-behandling i forhold til ingen behandling 111 949 euro (901 928 NOK i 2007 (114)) per QALY. Dersom risikoen var fordoblet for samme aldersgruppe ble kostnad per QALY 20 298 euro (163 533 NOK i 2007). Ved en grense på 20 000 euro (161 132 NOK i 2007) viste ASA seg å være kostnadseffektiv fremfor ingen behandling blant menn i alderen 65 år og 75 år, uavhengig av risikonivå. For de fleste kvinner viste behandlingen seg å gi økte kostnader i tillegg til mindre helseeffekter. For kvinner i alderen 65 år med en fem ganger så høy risiko for hjerte- og karsykdom viste derimot nytte av primærprofylakse med ASA. Den inkrementelle kostnytteratioen var 5 747 euro (43 301 NOK i 2007) per QALY. Behandlingen viste seg å være kostnadseffektiv blant 75 år gamle kvinner med dobbel risiko for kardiovaskulær sykdom, men ikke blant 75 år gamle kvinner uten risiko for sykdom.

Pignone M. et al. utførte en CUA på menn (115). Der ble effekten av primærforebyggende behandling med ASA sammenliknet mot ingen behandling. Pignone et al. konkluderte at for 45 år gamle menn, som ikke røykte eller led av hypertensjon, men som hadde en 10-års risiko på 7,5 % (Framingham risikoberegning) var effekten av ASA bedre i intervensjonsgruppen, og mindre kostbar enn ved ingen behandling. Ved en lavere risiko enn 7,5 % viste nytten av ASA å være avhengig av risikoen for slag.

Annemans L. et al. publiserte en økonomisk evaluering i 2006 (116). Effektdata var hentet fra to meta-analyser. Omtrent 80 % av deltakerne var menn, derfor er grunnlaget om hvorvidt denne effekten kan overføres til kvinner redusert. Effekten ble oppgitt i kostnad per QALY. Denne analysen tok for seg risiko for kardiovaskulære sykdommer over en 10-års periode, der årlig risiko økte fra første år til siste (altså ikke en gjennomsnittlig årlig risiko). Landene som kostnader ble beregnet for var Storbritannia og Nord-Irland, Tyskland, Spania og Italia.

Resultatene viste at for pasienter med en 10-års risiko $\geq 2\%$ (SCORE risikoberegning) hadde behandling med ASA en lavere kostnad og en høyere oppnådd QALY i Storbritannia, Nord-Irland, Spania og Tyskland. I Italia derimot måtte risikoen opp på 3% for å oppnå samme resultater. Ved en 10-årig risiko på 2% var kostnad per QALY i Italia 1030 euro (8 236 NOK i 2003 (114)). Dette resultatet kunne sees i sammenheng med kostnadene knyttet til gastrointestinal blødning i Italia, som var adskillig høyere enn i de andre landene. En Monte-Carlo analyse viste at ASA var en dominant strategi hos mer enn 90% av pasientene med en 10-års risiko på 4% og 5% i alle landene.

Pignone M. et al. utførte i tillegg en CUA for kvinner under risiko for utvikling av kardiovaskulære sykdommer (117). Analysen baserte seg på Women Health Study (WHS). Der resultatene viste at primærforebygging med ASA blant kvinner reduserte risiko for slag, men ingen betydningsfull effekt på hjerteinfarkt. Basecase i den økonomiske analysen var 65 år gamle kvinner med 10-års risiko på $7,5\%$ for koronarsykdom og $2,8\%$ risiko for hjerneslag (Framingham risikoberegning). Resultatene viste at ved basecase var kostnad per oppnådd QALY \$ 13 300 (85 648 NOK i 2005 (114)). Resultatene i CUA var sensitive for endringer i alder og risiko for kardiovaskulære hendelser. Pignone M. et al. konkluderte i denne analysen at ASA er indikert hos kvinner med forhøyet risiko for iskemiske slag. ASA bør ikke forskrives til kvinner med lav risiko, som tilsvarer de fleste unge kvinner.

Sensitivitetsanalysene som ble utført for de legemiddeløkonomiske analysene i denne masteroppgaven viste at kostnadseffektiviteten av primærprofylaktisk behandling med ASA var avhengig av forskjell i andel slag mellom de intervenerte og kontrollene. Dette er i tråd med resultatene fra Pignone M. et al. sin CUA som var basert på kun menn.

Resultatene fra de tre legemiddeløkonomiske analysene som ble utført i denne masteroppgaven kan ikke direkte sammenliknes med de utenlandske analysene. Dette fordi de utenlandske analysene benyttet QALY som effektestimater, mens analysene i denne oppgaven oppga kostnad per unngåtte kardiovaskulære hendelse. Resultatene fra analysene i denne masteroppgaven understøtter likevel resultatene i de allerede publiserte kostnadnytte-analysene.

17.6 Oppfølging

Det er begrenset med dokumentasjon om ASAs effekt som primærprofylakse spesifikt blant kvinner. Studier indikerer ulik effekt på forebygging av slag og infarkt hos kvinner. Resultatene varierer med alderen til kvinnene som vurderes, og er også ulike de som observeres hos menn (118). Et bedre grunnlag for å vurdere i hvilken grad, og i hvilke subgrupper av kvinner ASA er kostnadseffektivt som primærprofylakse er derfor delvis avhengig av ytterligere kliniske studier som kan belyse effekten av behandling i disse gruppene.

Det burde også utføres en norsk kostnadseffektivitetsanalyse med QALY som effektmål for å få med livskvaliteten til pasientene som opplever en kardiovaskulær hendelse, eller en gastrointestinal blødning.

18 Konklusjon

Et legemiddels refusjonsverdighet er avhengig av vurderinger om hvorvidt de fire faglige kriteriene som er nedfelt i Legemiddelforskriften § 14-13 er innfridd. Målsettingen med denne oppgaven har vært å belyse hvorvidt behandling med ASA oppfyller de faglige kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon ved primærforebygging av hjerte- og karsykdommer.

I oppgaven er det presentert relevant grunnlag for vurderinger som tilsier at ASA oppfyller de tre faglige kriteriene for forhåndsgodkjent refusjon som omhandler behandlingens intensjon, behandlingens varighet og den kliniske dokumentasjonen av behandlingsalternativt i den aktuelle indikasjonen.

Et viktig delmål for masteroppgaven var å danne grunnlag for en vurdering om det er sannsynlig at primærforebygging av hjerte- og karsykdom med ASA kan anses som en kostnadseffektiv intervensjon, det vil si om ASA innfrir det fjerde faglige kriteriet for refusjon innen denne konteksten. Dette ble gjort ved å gjennomføre legemiddeløkonomiske analyser basert på resultater fra tre sentrale kliniske studier blant pasienter med økt risiko for hjerte- og karsykdommer, som ble behandlet med ASA som primærforebyggende intervensjon. Ressursbruk og enhetskostnader var basert på norsk klinisk praksis.

Resultatene av disse analysene indikerer at det er rimelig å anta at kostnadene ved bruk av ASA står i et rimelig forhold til den behandlingmessige verdi, og til kostnader forbundet med ingen primærforebygging av hjerte- og karsykdom hos pasienter med økt risiko. Resultatene av analysen er beheftet med usikkerhet som er blitt diskutert og belyst ved ulike sensitivitetsanalyser, og endrer ikke den overordnede vurderingen av at ASA med sannsynlighet utgjør en kostnadseffektiv behandling i indikasjonen.

Den overordnede konklusjonen fra denne oppgaven er at ASA er et refusjonsverdig behandlingsalternativ for primærforebyggende behandling av pasienter med forhøyet risiko for hjerte- og karsykdommer. Vurderingen om hvorvidt ASA bør innvilges forhåndsgodkjent refusjon i denne indikasjonen er derfor i hovedsak knyttet til spørsmålet om prioritering av ressurser knyttet til de budsjettmessige konsekvensene av innvilgelse av slik refusjon.

19 Referanser

1. Dødsårsaker, 2006. Statistisk sentralbyrå; 2008; Available from: <http://www.ssb.no/dodsarsak/>.
2. SSB. Dødelighet av hjerte- og karsykdommer, etter kjønn og alder. Underliggende dødsårsak. 1951-2006. Per 100 000 innbyggere. Available from: <http://www.ssb.no/dodsarsak/tab-2008-06-27-06.html>.
3. Nedgangen i hjertedødsfall stopper opp. Folkehelseinstituttet; 2008; Available from: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5565&MainArea_5661=5565:0:15,2688:1:0:0:::0:0&MainLeft_5565=5544:70016::1:5569:1:::0:0.
4. Øyen N, Nygård O, Igland J, Tell G, Nordrehaug J, Irgens L, et al. Sykehusinnleggelser for hjerte- og karsykdom i Helse Vest i perioden 1992 - 2001. Tidsskrift for Den norske legeforening 2008;128:17-23.
5. Nye kriterier for diagnosen av hjerteinfarkt. Norsk Cardiologisk Selskap; 2008; Available from: <http://www.legeforeningen.no/index.gan?id=146394&subid=0>.
6. Hjerteinfarkt - fakta om infarkt og annen iskemisk hjertesykdom. Folkehelseinstituttet; 2003 [updated 2009]; Available from: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5670&MainArea_5661=5670:0:15,2688:1:0:0:::0:0&MainLeft_5670=5544:41609::1:5675:6:::0:0.
7. Norsk Legemiddelhandbok - Hjerteinfarkt. 2008; Available from: <http://www.legemiddelhandboka.no/xml/index.php?frid=Tk-08-hjertekrets-1&element=Seksjon1&kap=T8>.
8. Hvorfor synker dødeligheten av hjerteinfarkt? : Folkehelseinstituttet; 2004 [updated 2006]; Available from: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5670&MainArea_5661=5670:0:15,1874:1:0:0:::0:0&MainLeft_5670=5544:44033::1:5675:8:::0:0.
9. Løchen M, Njølstad I. NOU 1999 : 13 Kvinners helse i Norge. 8.4.1. Hjerteinfarkt. Oslo: Helse- og omsorgsdepartementet; 1999; Available from: <http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/dok/NOUer/1999/nou-1999-13/23/4.html?id=524992>.
10. Små endringer i hjerte- og karsykdommer. Folkehelseinstituttet; 2009; Available from: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5565&MainArea_5661=5565:0:15,3408:1:0:0:::0:0&MainLeft_5565=5544:74831::1:5569:1:::0:0.
11. NOU 1999: Kvinners helse i Norge. 9.4 Hjerte-karsykdommer.: Helse- og Omsorgsdepartementet; 1999; Available from: <http://www.regjeringen.no/nn/dep/hod/Dokument/NOU-ar/1999/nou-1999-13/10/4.html?id=353009>.
12. Ellekjær H, Selmer R. Hjerneslag - like mange rammes, men prognosen er bedre. Tidsskr Nor Lægeforen 2007;127:740-3.
13. Retningslinjer for individuell primærforebygging av hjerte- og karsykdommer. Helsedirektoratet; 2008; Available from: http://www.helsedirektoratet.no/vp/multimedia/archive/00085/Nasjonale_Retningsli_85309a.pdf.
14. Graff-Iversen S, Jennum AK, Grøtvedt L, Bakken B, Selmer R, Sjøgaard AJ. Risikofaktorer for hjerteinfarkt, hjerneslag og diabetes i Norge. Tidsskr Nor Lægeforen 2007;127:2537-41.
15. Hjerneslag. Oslo: Nasjonalforeningen for folkehelsen; 2008; Available from: http://www.nasjonalforeningen.no/no/Hjerte-og_karsykdom/Sykdommer/Hjerneslag/.
16. Terapi anbefalinger. Oslo: Statens Legemiddelverk; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_15982.aspx.
17. Norsk Legemiddelhandbok. 2009; Available from: <http://www.legemiddelhandboka.no/xml/>.
18. Prevention of Cardiovascular Disease

- Guidelines for assessment and management of cardiovascular risk. World Health Organization; 2007; Available from: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/guidelines/Full%20text.pdf.
19. Medikamentell forebygging av hjerte- og karsykdommer i allmennpraksis. Tidsskrift for Den norske legeforening; 2000; Available from: http://www.tidsskriftet.no/index.php?vp_SEKS_ID=173891.
 20. Håheim LL, Fretheim A, Brørs O, Kjeldsen SE, Kristiansen IS, Madsen S, et al. Primærforebygging av hjerte- og karsykdom, med hovedvekt på medikamentelle tiltak. Kunnskapssenteret; 2008; Available from: <http://www.kunnskapssentret.no/site/0/binary?download=true&id=7733>.
 21. Refusjonslisten. Legemiddelverket; Available from: http://www.legemiddelverket.no/custom/templates/Refusjonsliste_67589.aspx.
 22. Refusjon av legemidler ved langvarig sykdom - blåreseptforskriften. Helse- og omsorgsdepartementet; 2008; Available from: <http://www.regjeringen.no/nb/dep/hod/tema/Legemidler/forhandsgodkjent-refusjon-av-legemidler-.html?id=434582>.
 23. Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. Lancet1998 Jun 13;351(9118):1755-62.
 24. de Gaetano G. Low-dose aspirin and vitamin E in people at cardiovascular risk: a randomised trial in general practice. Collaborative Group of the Primary Prevention Project. Lancet2001 Jan 13;357(9250):89-95.
 25. Thrombosis prevention trial: randomised trial of low-intensity oral anticoagulation with warfarin and low-dose aspirin in the primary prevention of ischaemic heart disease in men at increased risk. The Medical Research Council's General Practice Research Framework. Lancet1998 Jan 24;351(9098):233-41.
 26. Forskrift om legemidler. (Legemiddelforskriften). Helse- og omsorgsdepartementet; 2008 [updated 25.11.2008]; Available from: <http://www.lovdata.no/cgi-wift/lldes?doc=/sf/sf/sf-19991222-1559.html>.
 27. Retningslinjer for legemiddeløkonomisk analyse. Statens legemiddelverk; 2008; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_58535.aspx.
 28. Russell D, Lund C, Dahl A. Sekundærprofylakse etter hjerneinfarkt og transitorisk iskemisk anfall. Tidsskr Nor Laegeforen2007;127:1379-82.
 29. Sacco M, Pellegrini F, Roncaglioni MC, Avanzini F, Tognoni G, Nicolucci A. Primary prevention of cardiovascular events with low-dose aspirin and vitamin E in type 2 diabetic patients: results of the Primary Prevention Project (PPP) trial. Diabetes Care2003 Dec;26(12):3264-72.
 30. Russell D, Dahl A, Lund C. Primærprofylakse mot hjerneslag. Tidsskr Nor Laegeforen2007;127:754-8.
 31. Helsekader ved røyking: Hjerte- og karsykdommer og røyking. Helsedirektoratet; 2005 [updated 17.08.2006]; Available from: http://www.helsedirektoratet.no/tobakk/helse_og_tobakk/.
 32. Røyking i Norge, 2008. Statistisk Sentralbyrå; 2008; Available from: <http://www.ssb.no/royk/>.
 33. Norgeshelsa - Statistikkbank. Folkehelseinstituttet Available from: <http://www.norgeshelsa.no/norgeshelsa/>.
 34. Ambrose JA, Barua RS. The pathophysiology of cigarette smoking and cardiovascular disease: an update. J Am Coll Cardiol2004 May 19;43(10):1731-7.
 35. Tracy RP, Psaty BM, Macy E, Bovill EG, Cushman M, Cornell ES, et al. Lifetime smoking exposure affects the association of C-reactive protein with cardiovascular disease risk factors and subclinical disease in healthy elderly subjects. Arterioscler Thromb Vasc Biol1997 Oct;17(10):2167-76.
 36. Mendall MA, Patel P, Asante M, Ballam L, Morris J, Strachan DP, et al. Relation of serum cytokine concentrations to cardiovascular risk factors and coronary heart disease. Heart1997 Sep;78(3):273-7.

37. Njolstad I, Arnesen E, Lund-Larsen PG. Smoking, serum lipids, blood pressure, and sex differences in myocardial infarction. A 12-year follow-up of the Finnmark Study. *Circulation* 1996 Feb 1;93(3):450-6.
38. Røykfrihet og helse. HelseDirektoratet; 2003; Available from: http://www.helseDirektoratet.no/vp/multimedia/archive/00001/IS-1017_1819a.pdf.
39. BMI Classification. World Health Organization; Available from: http://www.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html.
40. Obesity and overweight. World Health Organization; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>.
41. Norske anbefalinger for ernæring og fysisk aktivitet. Oslo: HelseDirektoratet; 2005; Available from: http://www.helseDirektoratet.no/vp/multimedia/archive/00002/IS-1219_2606a.pdf.
42. Overvekt og fedme hos voksne - faktaark. Folkehelseinstituttet; 2004 [updated 22.04.2009]; Available from: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5648&MainArea_5661=5648:0:15,2917:1:0:0:::0:0&MainLeft_5648=5544:44465::1:5647:30:::0:0.
43. Tverdal A. Forekomsten av fedme blant 40 - 42-åringer i to perioder. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2001;121.
44. Risk Factor: Physical inactivity. World Health Organization; Available from: http://www.who.int/cardiovascular_diseases/en/cvd_atlas_08_physical_inactivity.pdf.
45. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK. *Pharmacology*. 5th ed 2003.
46. Risiko- og beskyttende faktorer. Folkehelseinstituttet; Available from: <http://www.norgeshelsa.no/norgeshelsa/>.
47. Høyt blodtrykk - fakta om hypertensjon. Folkehelseinstituttet; 2004 [updated 2008]; Available from: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5670&MainArea_5661=5670:0:15,2688:1:0:0:::0:0&MainLeft_5670=5544:42975::1:5675:4:::0:0.
48. Sheridan S. Primary prevention: hypertension. *Clinical Evidence*, BMJ; 2007; Available from: http://clinicalevidence.bmj.com/ceweb/conditions/cvd/0214/0214_background.jsp.
49. Stakkestad JA, Åsberg A. Brukerhåndbok i klinisk kjemi. 3 ed: Akademisk Fagforlag AS; 2004.
50. Norsk Elektronisk Legehåndbok. 2008; Available from: <http://www.legehandboka.no.proxy.helsebiblioteket.no/>.
51. Ryden L, Standl E, Bartnik M, Van den Berghe G, Betteridge J, de Boer MJ, et al. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases: executive summary. The Task Force on Diabetes and Cardiovascular Diseases of the European Society of Cardiology (ESC) and of the European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Eur Heart J* 2007 Jan;28(1):88-136.
52. Diabetes og hjerneslag. Norges diabetesforbund; [cited 2009 18.03]; Available from: http://www.diabetes.no/filestore/-Diabetesno_-_filarkiv/Faktaark/NDF_faktaark_Diabetes_og_hjerneslag.pdf.
53. Diabetes og hjerteinfarkt/angina pectoris. Norges diabetesforbund; [cited 2009 18.03]; Available from: http://www.diabetes.no/filestore/-Diabetesno_-_filarkiv/Faktaark/NDF_faktaark_Diabetes_og_hjerteinfarkt-angina_pectoris.pdf.
54. Fakta om diabetes. Norges diabetesforbund; 2008 [cited 2009 18.03]; Available from: http://www.diabetes.no/no/Om_diabetes/.
55. NORRISK – ny skåre for infarktrisiko. Folkehelseinstituttet; 2008; Available from: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5565&MainArea_5661=5565:0:15,2688:1:0:0:::0:0&MainLeft_5565=5544:67411::1:5569:4:::0:0.
56. Bønaa KH. En alternativ hypotese som forklarer kjønnsforskjellene i risiko for koronar hjertesykdom. *Tidsskrift for Den norske legeforening*; 2002; Available from: http://www.tidsskriftet.no/?seks_id=573409.
57. Risk Factors and Coronary Heart Disease. American Heart Association; Available from: <http://www.americanheart.org/presenter.jhtml?identifier=4726>.

58. Norwegian Cardiovascular Disease Model (NorCaD) – a simulation model for estimating health benefits and cost consequences of cardiovascular interventions. Kunnskapssenteret; 2008; Available from: <http://www.kunnskapssenteret.no/Publikasjoner/4097.cms?threepage=1>.
59. Cardiovascular diseases. World Health Organization; 2007; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs317/en/index.html>.
60. Statistisk sentralbyrå. Dødsfall etter kjønn, alder og underliggende dødsårsak.: SSB; 2008; Available from: <http://www.ssb.no/dodsarsak/tab-2008-06-27-02.html>.
61. Sykdommer i sirkulasjonssystemet (I00-I99). Statistisk Sentralbyrå; 2006; Available from: <http://www.ssb.no/dodsarsak/kap-ix-i00-i99.html>.
62. Aterosklerose og hjerneinfarkt. Tidsskrift for Den norske legeforening; 2007; Available from: http://www.tidsskriftet.no/index.php?seks_id=1511724.
63. Grønn resept - ei veiledningshefte til legen. Helsedirektoratet; 2003; Available from: <http://www.shdir.no/vp/multimedia/html/gronnresept/lege/vtl.pdf>.
64. Grønn resept. Helsedirektoratet; Available from: http://www.helsedirektoratet.no/fysiskaktivitet/gronn_resept/.
65. Aasheim E, Mala T, Søvik T, Kristinsson J, Bøhmer T. Kirurgisk behandling av sykkelig fedme. 2007; Available from: http://www.tidsskriftet.no/index.php?seks_id=1473721.
66. Røykeslutt - slik stumper du røyken. Helsedirektoratet; 2008 [updated 10.03.2009; cited 2009 19.03]; Available from: http://www.helsedirektoratet.no/tobakk/r_ykeslutt/.
67. Legemidler til hjelp ved røykeavvenning Helsedirektoratet; 2005 [updated 19.12.2008; cited 2009 19.03]; Available from: http://www.helsedirektoratet.no/tobakk/r_ykeslutt/legemidler/.
68. Søkebase for legemidler. Statens Legemiddelverk; Available from: http://www.legemiddelverket.no/custom/Preparatsok/prepSearch_80333.aspx?SearchID=b350e52-4284-4a4f-8661-ef43e8fe9185.
69. Legemiddelanmeldelse: Reductil. Statens Legemiddelverk; 2003 [updated 29.06.2005; cited 2009 31.03]; Available from: http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage_15996.aspx?filterBy=CopyToMedecs.
70. Statiner – nye vilkår for refusjon. Statens legemiddelverk; 2005 [updated 2007]; Available from: <http://www.legemiddelverket.no/templates/InterPage.aspx?id=59528>.
71. Felleskatalogen. 2009; Available from: www.felleskatalogen.no.
72. Johansen M. Platehemmerbehandling ved tidligere gastrointestinal blødning forårsaket av acetylsalisylsyre. 2006; Available from: http://www.tidsskriftet.no/?seks_id=1447462.
73. Westlund K, Nicolaysen R. Ten-year mortality and morbidity related to serum cholesterol. A follow-up of 3.751 men aged 40-49. Scand J Clin Lab Invest Suppl1972;127:1-24.
74. Framingham Heart Study - A Project of the National Heart, Lung and Blood Institute and Boston University. Available from: <http://www.framinghamheartstudy.org/index.html>.
75. Conroy RM, Pyorala K, Fitzgerald AP, Sans S, Menotti A, De Backer G, et al. Estimation of ten-year risk of fatal cardiovascular disease in Europe: the SCORE project. Eur Heart J 2003 Jun;24(11):987-1003.
76. Selmer R, Lindman A, Tverdal A, Pedersen J, Njølstad I, Veierød M. Modell for estimering av kardiovaskulær risiko i Norge. Tidsskrift for Den norske legeforening 2008;128:286-90.
77. Fretheim A, Bjørndal A, Oxman AD, Dyrdal A, Golding M, Ose L, et al. Retningslinjer for medikamentell primærforebygging av hjerte- og karsykdommer – hvem bør behandles? : Tidsskrift for Den norske legeforening; 2002; Available from: http://www.tidsskriftet.no/index.php?seks_id=600599.
78. Otterstad J. "Jungelen" av risikoberegninger for koronarsykdom i primærprofylaksen. Hva skal vi forholde oss til? : Hjerteforum - Organ for Norsk Cardiologisk Selskap; 2000; Available from: http://www.legeforeningen.no/asset/39599/1/39599_1.pdf.
79. Förebyggande av aterosklerotisk hjärt-kärlsjukdom - behandlingsrekommendation. LäkeMedelsverket; 2006; Available from: http://www.lakemedelsverket.se/upload/Hälso-%20och%20sjukvård/behandlingsrek/primärprevention_rek.pdf.

80. Pearson TA, Blair SN, Daniels SR, Eckel RH, Fair JM, Fortmann SP, et al. AHA Guidelines for Primary Prevention of Cardiovascular Disease and Stroke: 2002 Update: Consensus Panel Guide to Comprehensive Risk Reduction for Adult Patients Without Coronary or Other Atherosclerotic Vascular Diseases. American Heart Association Science Advisory and Coordinating Committee. *Circulation* 2002 Jul 16;106(3):388-91.
81. Lauer MS. Clinical practice. Aspirin for primary prevention of coronary events. *N Engl J Med* 2002 May 9;346(19):1468-74.
82. Felleskatalogen. 2008; Available from: www.felleskatalogen.no.
83. Naesh O. Back to the future: postoperative pain management beyond COX-2 inhibitors. *Journal of the New Zealand Medical Association*; 2006; Available from: <http://www.nzma.org.nz/journal/119-1242/2170/>.
84. Legemiddelverket - Preparatomtaler SPC. 2008; Available from: <http://www.legemiddelverket.no/spc/>.
85. Peto R, Gray R, Collins R, Wheatley K, Hennekens C, Jamrozik K, et al. Randomised trial of prophylactic daily aspirin in British male doctors. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1988 Jan 30;296(6618):313-6.
86. Final report on the aspirin component of the ongoing physicians' health study. Steering Committee of the Physicians' Health Study Group. *N Engl J Med* 1989;321:129-35.
87. Ridker PM, Cook NR, Lee IM, Gordon D, Gaziano JM, Manson JE, et al. A randomized trial of low-dose aspirin in the primary prevention of cardiovascular disease in women. *N Engl J Med* 2005 Mar 31;352(13):1293-304.
88. Keil U. Coronary artery disease: the role of lipids, hypertension and smoking. *Basic Res Cardiol* 2000;95 Suppl 1:152-8.
89. Sanmuganathan PS, Ghahramani P, Jackson PR, Wallis EJ, Ramsay LE. Aspirin for primary prevention of coronary heart disease: safety and absolute benefit related to coronary risk derived from meta-analysis of randomised trials. *Heart* 2001 Mar;85(3):265-71.
90. Hayden M, Pignone M, Phillips C, Mulrow C. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events: a summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2002 Jan 15;136(2):161-72.
91. Bartolucci AA, Howard G. Meta-analysis of data from the six primary prevention trials of cardiovascular events using aspirin. *Am J Cardiol* 2006 Sep 15;98(6):746-50.
92. Hansson L. The HOT Study Group. The Hypertension Optimal Treatment Study (the HOT study). *Blood Pressure* 1993;62-8.
93. Modified Rankin Scale. The internet Stroke Center; Available from: <http://www.strokecenter.org/trials/scales/rankin.html>.
94. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. 2009; Available from: <http://www.whocc.no/atcddd/>.
95. Aktivitetsdata presentert i rapportgenerator. Oslo: Helsedirektoratet; Available from: http://www.helsedirektoratet.no/norsk_pasientregister/statistikk/aktivitetsdata_presentert_i_rapportgenerator_256884.
96. Norsk pasientregister – et sentralt helseregister. Helsedirektoratet; 2007 [updated 2009]; Available from: http://www.helsedirektoratet.no/norsk_pasientregister/om_norsk_pasientregister/norsk_pasientregister_et_sentralt_helseregister_63379.
97. Sekundærprofylakse etter hjerneinfarkt og transitorisk iskemisk anfall. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2007;127:1379-82.
98. Innsatsstyrt finansiering 2009. Oslo: Sosial- og helsedirektoratet
99. Veileder i rehabilitering av slagrammede IK-2542-1996: Statens Helsetilsyn 1996.
100. Hjerneslag - faktaark. Folkehelseinstituttet; 2004 [updated 2008]; Available from: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5648&MainArea_5661=5648:0:15,2917:1:0:0:::0:0&MainLeft_5648=5544:42974:::1:5647:32:::0:0.
101. Dødsårsak. Statistisk sentralbyrå; Available from: <http://www.ssb.no/dodsarsak/>.

102. Nilsen L. Farlig forbruk av medikamentstenter? 2006; Available from: <http://www.dagensmedisin.no/nyheter/2006/09/29/farlig-forbruk-av-medikamen/index.xml>.
103. Hofstad B. Ulcus og gastrointestinal blødning hos pasienter på platehemmende behandling. Fagtidsskrift for Norsk Indremedisinsk Forening 2009;32:8-9.
104. Fastlegetariffen - normaltariff for allmennleger i fastlegeordningen og i legevakt. Den norske legeforening; Available from: http://www.legeforeningen.no/normaltariff/Fastlegetariffen_2008_web.pdf.
105. Legestatistikk. Den norske legeforening; Available from: <http://www.legeforeningen.no/id/18>.
106. Høyland K. Ny sykehjemsmoell - et bedre tilbud. Sintef; 2001; Available from: <http://www.sintef.no/upload/A02500.pdf>.
107. Konsumprisindeks. Statistisk Sentralbyrå; Available from: <http://www.ssb.no/kpi/>.
108. Heltidsansatte i private helsetjenester. Gjennomsnittelig månedslønn.: Statistisk sentralbyrå; [cited 2009 23. mars]; Available from: <http://www.ssb.no/lonnhelse/tab-2009-03-12-02.html>.
109. Lønnsstatistikk. Arbeidskraftskostnader, 2004. Statistisk sentralbyrå; 2006; Available from: <http://www.ssb.no/vis/emner/06/05/arbkost/main.html>.
110. Diskontering. Aker Universitetssykehus; 2008; Available from: http://www.aus.no/modules/module_123/proxy.asp?D=2&C=779&I=9243.
111. Levealder i Norge - fakta om forventet levealder. Folkehelseinstituttet; 2008 [updated 2009]; Available from: http://www.fhi.no/eway/default.aspx?pid=233&trg=MainLeft_5648&MainArea_5661=5648:0:15,2917:1:0:0:::0:0&MainLeft_5648=5544:72449::1:5647:44:::0:0.
112. Helseeffekter i samfunnsøkonomiske analyser. IS-1435.: Sosial- og helsedirektoratet; 2007; Available from: <http://www.kvalitetogprioritering.no/binary?id=2994>.
113. Greving JP, Buskens E, Koffijberg H, Algra A. Cost-effectiveness of aspirin treatment in the primary prevention of cardiovascular disease events in subgroups based on age, gender, and varying cardiovascular risk. Circulation 2008 Jun 3;117(22):2875-83.
114. Valutakurser og renter. DnB NOR; Available from: https://www.dnbnor.no/markets/valuta_og_renter/valutakurser/.
115. Pignone M, Earnshaw S, Tice JA, Pletcher MJ. Aspirin, statins, or both drugs for the primary prevention of coronary heart disease events in men: a cost-utility analysis. Ann Intern Med 2006 Mar 7;144(5):326-36.
116. Annemans L, Lamotte M, Kubin M, Evers T, Verheugt FW. Which patients should receive aspirin for primary prevention of cardiovascular disease? An economic evaluation. Int J Clin Pract 2006 Sep;60(9):1129-37.
117. Pignone M, Earnshaw S, Pletcher MJ, Tice JA. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular disease in women: a cost-utility analysis. Arch Intern Med 2007 Feb 12;167(3):290-5.
118. Berger JS, Roncaglioni MC, Avanzini F, Pangrazzi I, Tognoni G, Brown DL. Aspirin for the primary prevention of cardiovascular events in women and men: a sex-specific meta-analysis of randomized controlled trials. JAMA 2006 Jan 18;295(3):306-13.