

PRÄVENTION UND VERSORGENGSFORSCHUNG

Inkrementelle Kosteneffektivität von Dipyridamol + Acetylsalicylsäure in der Sekundärprävention bei ischämischem nichtkardioembolischem Schlaganfall

Christa Claes¹, Thomas Mittendorf¹, Martin Grond², Johann-Matthias Graf von der Schulenburg¹

ZUSAMMENFASSUNG

□ **Hintergrund und Ziel:** Die Sekundärprävention nach Schlaganfall zielt auf die Vermeidung eines erneuten Schlaganfalls ab, wobei die Gabe von niedrigdosierter Acetylsalicylsäure (ASS) Behandlungsstandard ist. Aus Sicht der Kostenträger stellt sich die Frage, ob die Kombination von Dipyridamol + Acetylsalicylsäure (Dip + ASS) kosteneffektiver ist als eine Monotherapie mit ASS.

□ **Methodik:** In einer epidemiologischen Modellierung wird in einer Querschnittsbetrachtung der deutschen Bevölkerung der Effekt zweier Strategien der Sekundärprävention mit Dip + ASS (Gabe von Dip + ASS für 12 Monate bzw. zeitlich unbegrenzt) mit ASS verglichen.

□ **Ergebnisse:** Die Modellberechnung ergibt folgende Schätzwerte: Die Anzahl erstmaliger ischämischer Schlaganfälle wird in Deutschland jährlich auf 130 000 zuzüglich 34 000 Rezidive geschätzt. Bei 580 000 Deutschen liegt der ischämische Schlaganfall > 12 Monate zurück, wovon 135 000 bereits ein Rezidiv erlitten. Jährlich versterben fast 89 000 Deutsche an den Folgen eines ischämischen Schlaganfalls. Wäre Dip + ASS bereits jetzt Standard in der Sekundärprävention des ischämischen Schlaganfalls, wären im Jahre 2005 fast 7 500 Deutsche noch am Leben. Für ein gerettetes Lebensjahr sind von Seiten der Kostenträger für die Sekundärprävention mit Dip + ASS ca. 33 000 Euro zusätzlich aufzubringen. Beschränkt sich die Sekundärprävention mit Dip + ASS auf die ersten 12 Monate nach Schlaganfall, d.h. auf die Zeit mit dem höchsten Rezidivrisiko, ergibt sich eine inkrementelle Kosteneffektivität von ca. 7 000 Euro je gerettetes Lebensjahr.

□ **Schlussfolgerung:** Die Sekundärprävention mit Dip + ASS ist kosteneffektiv und liegt im Rahmen der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft. Dennoch ist sowohl aus Patienten- als auch aus Kostenträgerperspektive eine zeitliche Begrenzung der Sekundärprävention mit Dip + ASS auf die ersten 12 Monate nach Schlaganfall durchaus sinnvoll.

Schlüsselwörter: Schlaganfall · Dipyridamol · Sekundärprävention · Prävalenz · Inkrementelle Kosteneffektivität

Med Klin 2008;103:778–87.
DOI 10.1007/s00063-008-1122-z

Hintergrund und Fragestellung

Aufgrund des demographischen Wandels erhalten die Versorgung und die Folgen von Schlaganfällen zunehmende Bedeutung in der Diskussion über die Wirtschaftlichkeit von Primär- und Sekundärpräventionen [1]. Schlaganfälle (englisch „stroke“) sind plötzlich auftretende Durchblutungsstörungen im Gehirn, die zu etwa 80% ischämischer und zu etwa 20% hämorrhagischer Natur sind. Im Verlauf des 1. Jahres verstirbt ca. ein Drittel der Schlaganfallpatienten, und 16% der überlebenden Patienten erleiden innerhalb des 1. Jahres einen weiteren Schlaganfall (Rezidiv) [2].

In Anlehnung an die Kostenanalyse von Kolominsky-Rabas et al. [3] zeigt Abbildung 1 schematisch den Kostenverlauf eines Schlaganfalls. In das 1. Quartal fallen die Akutversorgung im Krankenhaus und ggf. die stationäre Rehabilitation. In der Folgezeit sinken die Kosten rasch auf einen Sockelbetrag für die ambulante Versorgung sowie Leistungen bei Pflegebedürftigkeit. Ein Rezidiv erfordert zunächst erneut eine akutstationäre Versorgung wie auch ggf. eine stationäre Rehabilitation. Bei verkürzter Restlebenserwartung fallen die Versorgungskosten wieder auf den Sockelbetrag, da zwischen den Kosten der akuten Versorgung eines Ersts Schlaganfalls und eines Rezidivs keine signifikanten Unterschiede bestehen [4].

Der Schwerpunkt der Sekundärprävention liegt in der Regulierung der Blutgerinnung mit Thrombozytenaggregationshemmern (TAH), wobei die Gabe von Acetylsalicylsäure (ASS) Standard ist. Metaanalysen ergeben je nach Schlaganfall, Subtyp, Berechnungsmodus und Einschlusskriterien eine RRR (relative Risikoreduktion) von 13–30% für einen kombinierten vaskulären Endpunkt (Herzinfarkt,

¹Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie, Leibniz Universität Hannover,

²Kreis Krankenhaus Siegen.

Schlaganfall und vaskulärer Tod) [5–7] und 18% für den Endpunkt Schlaganfall [8–10]. Dipyridamol (Dip) ist eine weitere relevante Substanz in der Sekundärprävention des Schlaganfalls. In der ESPS-2 (European Stroke Prevention Study 2) [11] ergab die Kombinationsbehandlung Dip (2 × 200 mg in retardierter Form) + ASS (2 × 25 mg) für den Endpunkt Schlaganfall eine 37%ige RRR im Vergleich zu Placebo, während Dip allein zu einer RRR von 16% führte [11]. Die später durchgeführte ESPRIT-Studie [7] bestätigte die Ergebnisse der ESPS-2, wenngleich ASS in der Kombination von Dip + ASS nicht in einer fixen Dosierung, sondern in Dosierungen von 25–325 mg zum Einsatz kam.

Aus Sicht der Kostenträger stellt sich nunmehr die Frage, ob die Kombinationstherapie Dip + ASS kosteneffektiver ist als eine Monotherapie mit ASS. Diesem Entscheidungsproblem wird mittels einer Analyse zweier Therapiestrategien nachgegangen. Während die erste Strategie Dip + ASS ohne zeitliche Limitation (komplette Lebenszeit nach einem ischämischen nichtkardioembolischen Schlaganfall) umfasst, wird der Therapiezeitraum in der zweiten Strategie auf die ersten 12 Monate beschränkt.

Methodik

Die Sekundärprävention bei Schlaganfall mit TAH wird mittels eines entscheidungsanalytischen Modells mit den ökonomischen Endpunkten verhinderte Rezidive und gewonnene Lebensjahre evaluiert, indem der zusätzliche klinische Nutzen sowie die zusätzlichen Kosten der Kombinationstherapie mit Dip + ASS im Vergleich zu ASS ermittelt werden. Die Evaluation konzentriert sich auf die Perspektive der Krankenkassen sowie der Pflegekassen. Aus Gründen der Vereinfachung wird vernachlässigt, dass Überschneidungen in der Kostenträgerschaft mit der Gesetzlichen Rentenversicherung im Bereich der stationären Rehabilitation bestehen.

Ein Markov-Modell strukturiert den Krankheitsverlauf als eine Abfolge von Gesundheitszuständen (Erstschlaganfall, Folgezustand nach einem Schlaganfall, Rezidiv, Folgezustand nach Rezidiv und Tod), indem es eine hy-

ABSTRACT

Incremental Cost-Effectiveness of Dipyridamole + Acetylsalicylic Acid in Secondary Prevention of Ischemic Noncardioembolic Stroke

□ Background and Purpose: The aim of secondary prevention in stroke is to avoid restrokes. The current standard treatment in Germany is a lifelong therapy with low-dose acetylsalicylic acid (ASA). As the incidence of restrokes remains relatively high from a health-care payer's perspective, the question arises, whether the combination of dipyridamole + acetylsalicylic acid (Dip + ASA) is cost-effective in comparison with a therapy based on ASA only.

□ Methods: A decision-analytic cross-sectional epidemiologic steady-state model of the German population compares the effects of two strategies of secondary prevention with Dip + ASA (12 months vs. open end) and with ASA monotherapy.

□ Results: The model predicts the following estimates: the annual incidence of initial ischemic strokes in Germany is estimated at 130,000 plus an extra 34,000 restrokes (base year 2005). Additionally, there are 580,000 people that experienced a stroke > 12 months earlier, of whom 135,000 had a restroke. Every year, nearly 89,000 Germans die of the consequences of an ischemic stroke. If Dip + ASA would have been the standard therapy in secondary prevention of ischemic stroke, an additional 7,500 persons could have been saved in 2005. Statutory health insurance would have to spend 33,000 Euro for every additional life year gained with Dip + ASA as secondary prevention strategy. If secondary prevention with Dip + ASA would be limited to the first 12 months after an initial stroke, which is the time of the highest risk for a restroke, the incremental cost-effectiveness ratio is about 7,000 Euro per life year gained. The results proved to be robust in sensitivity analyses.

□ Conclusion: Secondary prevention with Dip + ASA is cost-effective in comparison to treatment with ASA in monotherapy, because its incremental cost-effectiveness ratio is within common ranges of social willingness to pay. From the standpoint of the patient as well as the health-care payer, focusing on the first 12 months after the initial incident for intensified preventive drug treatment with Dip + ASA should be valuable from a medical as well as a health-economic perspective.

Key Words: Stroke · Dipyridamole · Secondary prevention · Cost-effectiveness · Germany

Med Klin 2008;103:778–87.
DOI 10.1007/s00063-008-1122-z

pothetische Kohorte durch gleich lange Zyklen führt. Der Basiszyklus beträgt hier 12 Monate. Modellbedingt realisiert sich das Risiko eines Schlaganfalls jeweils am 31. 12. eines jeden Jahres, so dass theoretisch am 1. 1. die Behandlung beginnt. Im 1. Jahr nach einem Schlaganfall sind Rezidive und Sterblichkeit zeitlich zusätzlich aufgeteilt (30 Tage, 6 und 12 Monate nach Schlaganfall). Am Ende des 1. Jahres gehen Überlebende in den chronischen Status Post-Stroke bzw. Post-Restroke

über, wobei sich anschließend Rezidive und die Sterblichkeit einmal jährlich realisieren können.

In Markov-Modellen werden herkömmlicherweise hypothetische Kohorten im Längsschnitt betrachtet. Das Risiko eines Schlaganfalls und dessen Prognose sind jedoch stark altersabhängig, so dass das vorliegende Markov-Modell die deutsche Bevölkerung in der Altersstruktur des Jahres 2005 in einer Querschnittsbetrachtung untersucht. Zudem wird in einem sog. Stea-

geteilt (s. Abbildung 2). In den Modellarmen erhalten die hypothetischen Altersjahrgänge gleich nach dem initialen Ereignis neben einem Risikofaktorenmanagement TAH. Ein ggf. aufgrund von Unverträglichkeiten notwendiger Therapiewechsel oder -abbruch wird nicht berücksichtigt. Das Modell wurde mit der Software Data Pro 2006 der Firma Treeage berechnet.

Modellinput

Die zahlenmäßige Belegung der Altersjahrgänge entspricht der des Stichtags 31. 12. 2005 [12]. Die Inzidenzen basieren auf Daten aus einem deutschen Schlaganfallregister [13] (s. Tabelle 1). Die epidemiologischen Daten der vergangenen Jahre schließen den Behandlungsstandard ASS ein, so dass „quasi“ ein natürlicher Krankheitsverlauf ohne TAH-Therapie mit aktuellen Daten nicht nachgebildet werden kann. Einen ersten Schlaganfall überleben in der Akutphase etwa 80–85% der Betroffenen [14, 15]. Im deutschen Schlaganfallregister betrug die Überlebenschance nach 2 Jahren 64% [13]. Jüngere Menschen überleben einen Schlaganfall deutlich länger als ältere Menschen, so dass diese Durchschnittswerte die Modellberechnung erheblich verzerren würden. In das Modell gehen aus diesem Grunde die altersspezifischen Überlebensraten aus dem Oxfordshire Community Stroke Project [16] ein (s. Tabelle 1). Eine neuere Studie zeigt, dass zwischenzeitlich durch eine bessere medizinische Versorgung die Letalität um 15% geringer ausfällt [17], welche im Modell berücksichtigt ist. Zur Vervollständigung sind zwei Annahmen notwendig.

Zum einen wird angenommen, dass in Anlehnung an Dennis et al. [16] in den Folgejahren nach Schlaganfall die jährliche Letalitätsrate konstant ist. Zudem wird angenommen, dass die Letalität der < 45-Jährigen der Letalität der Altersgruppe 45–64 Jahre entspricht.

Die Mortalität geht in das Modell entsprechend der Sterbeziffer getrennt nach Männern und Frauen [12] ein und berücksichtigt, dass die Letalität die Mortalität der Schlaganfallpatienten reduziert. Hankey et al. fanden eine erhöhte Letalität nach Rezidiv von 25% innerhalb der ersten 28 Tage [18]. Die Letalität wird modifiziert auf die Situation nach einem Rezidiv übertragen, indem im 1. Monat nach Schlaganfall 25% der Betroffenen versterben.

Lovett et al. [19] ermittelten ein Rezidivrisiko von 4,2% im 1. Monat und von 4,8% im 2.–6. Monat nach einem Schlaganfall. Das Rezidivrisiko im Register von Perth betrug im 2. Halbjahr nach einem Schlaganfall 4,1% [18]. Für die Folgejahre ermittelten Hankey et al. Rezidivraten von 3%. Die 2-Jahres-Rückfallrate des Modells ist damit nahezu identisch mit der 2-Jahres-Rezidivrate im deutschen Schlaganfallregister (15%) [13].

In der ESPS-1 konnte Dip + ASS gegenüber Placebo das Schlaganfallrisiko in 2 Jahren um 38,1% senken [20]. Die neuere ESPS-2 ergibt bei Dip + ASS eine RRR von 37% und bei ASS von 18% [11, 21]. Gegenüber ASS bewirkt Dip + ASS somit rechnerisch eine RRR von 23%.

In Deutschland erhalten fast alle Schlaganfallpatienten eine stationäre Akutversorgung (98%) [3]. Im Modell wird vereinfachend angenommen, dass

alle Schlaganfallpatienten (100%) eine stationäre Akutversorgung erhalten. Aus Tabelle 2 sind die bei Schlaganfall (ohne transitorische ischämische Attacke [TIA]) abrechenbaren German Diagnosis Related Groups (G-DRG) [22] sowie deren Fallkosten [23] zu entnehmen, die auf Basis der Ist-Kosten der teilnehmenden Krankenhäuser des Jahres 2005 berechnet sind. Im Modell wird angenommen, dass ein durchschnittlicher Krankenhausaufenthalt 7 000 Euro kostet. Bei Betroffenen, die innerhalb von 30 Tagen versterben, werden Kosten für stationäre Behandlungen in Höhe von 2 500 Euro angenommen.

Gemäß Häussler & Mall [24] erhalten Schlaganfallpatienten der Altersgruppe bis 64 Jahre nach der Akutversorgung zu 53%, die Altersgruppe 65–74 Jahre zu 42,9% und die Altersgruppe > 75 Jahre zu 15,6% stationäre Rehabilitationsleistungen, die durchschnittlich 32 Tage andauern [25]. Bei einem angenommenen Tagespflegesatz in Höhe von 250 Euro ergeben sich daraus Kosten in Höhe von 8 000 Euro je Fall. Im 1. Jahr nach Schlaganfall nehmen gemäß Häussler & Mall ca. 80% der Betroffenen ambulante Rehabilitation (45–90 min je Woche) in Anspruch, davon 93% > 6 Monate [26]. Im Modell wird angenommen, dass sich der zeitliche Aufwand bei Pflegebedürftigen auf 60 min wöchentlich beläuft. In den Folgejahren wird der Anteil auf 50% der Pflegebedürftigen gesenkt. Der durchschnittliche Kostensatz beträgt in Anlehnung an die Landesvergütungsvereinbarungen 0,80 Euro/min.

Inklusive der Arzneimittelverordnungen fallen im 1. Jahr ambulante

Tabelle 1. Inzidenz ischämischer Schlaganfälle sowie Letalität.

Alter	< 35 Jahre	35–44 Jahre	45–54 Jahre	55–64 Jahre	65–74 Jahre	75–84 Jahre	≥ 85 Jahre
Inzidenz	0,000039	0,000096	0,000628	0,001474	0,004081	0,008879	0,011532
Deutschland 1994–1998 [13]							
Letalität nach Schlaganfall [16] mit Korrektur der Letalität um 15% Rückgang [17]							
1. Monat				0,116	0,095	0,168	0,274
2.–6. Monat		Wie 45- bis 54-Jährige (Annahme)		0,024	0,047	0,089	0,319
7.–12. Monat				0,024	0,037	0,056	0,191
Folgejahre (Annahme)				0,040	0,090	0,160	0,160

PRÄVENTION UND VERSORGENGSFORSCHUNG

ärztliche Leistungen in einer durchschnittlichen Höhe von 3 287 Euro (Männer 3 250 Euro, Frauen 3 319 Euro) [3] und 2 863 Euro in den Folgejahren an. In Anlehnung an Kolominsky-Rabas et al. [3] wird im Modell angenommen, dass die Kosten in den ersten Monaten nach Schlaganfall höher ausfallen (Monate 2–6: 370 Euro monatlich, anschließend 120 Euro monatlich). Die Kosten der TAH sind dem Arzneimittelverordnungs-Report 2006 [27] entnommen (ASS 0,04 Euro, Dip + ASS 1,43 Euro). Im Modell beschränkt sich die Sekundärprävention mit Dip + ASS auf 75% aller ischämischen Schlaganfälle, d.h. ohne kardiale Embolien.

Die Pflegebedürftigkeit nach Schlaganfall ist stark altersabhängig. So fanden Häussler & Mall [24], dass Betroffene 12 Monate nach Schlaganfall im Alter bis 64 Jahre zu 15,8%, im Alter von 65–74 Jahren zu 28,5% und im Alter > 75 Jahre zu 34,6% pflegebedürftig waren. Diese Ergebnisse zum Pflegerisiko wie auch die von Hankey & Warlow (35%) [28] fallen niedriger aus als jene aus dem Erlanger Schlaganfallregister (60%) [29]. Zur Gewährleistung einer vorsichtigen Schätzung geht das Risiko der Pflegebedürftigkeit altersspezifisch gemäß Häussler & Mall [24] in das Modell ein. Der Grad der Pflegebedürftigkeit (Pflegestufen) ist entsprechend der Struktur in der Sozialen Pflegeversicherung im Jahr 2005 [30] gestaltet (s. Tabelle 3). Eine altersspezifische Modifizierung der Pflegestufen wird nicht vorgenommen, da solche Graduierungen in der Pflegeversicherung nicht erkennbar sind. Sonstige Ausgaben der Pflegeversicherung sind per Aufschlag (8,8%) berücksichtigt [30]. Bestmann [31] analysierte Hilfsmittelverordnungen bei Pflegebedürftigen (468,34 Euro je Patient). In das Modell gehen einmalig je Betroffenen Hilfsmittel in Höhe von 500 Euro ein. Die jährlichen Pflegekosten in Höhe von 6 150 Euro sind auf Basis der erläuterten Struktur geschätzt.

Im Fall eines Rezidivs erhöht sich die Pflegebedürftigkeit. Aus eigener Erfahrung eines Mitautors wechseln ca. 3% der Betroffenen, die zuvor in häuslicher Pflege waren, in die stationäre Pflege. Unter der Annahme, dass 10% der zuvor nicht pflegebedürftigen Be-

troffenen nun pflegebedürftig werden, erhöhen sich die jährlichen Kosten in der Pflegeversicherung bei Rezidiven auf durchschnittlich 6 700 Euro (+ 10%). Spieler et al. fanden nach Re-

zidiv keine signifikante Erhöhung der Pflegekosten (Durchschnitt: 17%) [4].

Im Rahmen einer deterministischen Sensitivitätsanalyse wird durch Variation einzelner Parameter untersucht,

Tabelle 2. German Refined Diagnosis Related Groups 2007. G-DRG: German Diagnosis Related Groups.

G-DRG	Beschreibung	Fallkosten (Euro)	Modellannahme (Euro)	
B36A	Intensivstation	45 582	7 000	
B36B		28 316		
B70A	Apoplexie	7 503		
B70B		6 144		
B70C		4 570		
B70D		4 500		
B70E	3 209	2 500		
B70F	Apoplexie, Tod			2 010
B70G	1 589			
B70H	Apoplexie, 1 Tag	713		
B42A	Früh-Reha	10 451	7 000	
B42B		8 805		
B44A	Geriatrische Früh-Reha	10 221		
B44B		7 948		
B44C		6 486		
B44D		5 809		
B39A	Komplexbehandlung > 72 h	14 844		
B39B		9 960		
B39C		8 381		

Tabelle 3. Teilhabe an Pflege nach Schlaganfall und Leistungen der Pflegeversicherung.

Pflegebedürftigkeit (1 Jahr nach Schlaganfall)	58,1%		
	Häusliche Pflege	Pflegesach- leistungen	Stationäre Pflege
Inanspruchnahme von Pflegeleistungen (%)	32,7	41,3	26,0
Davon in			
• Pflegestufe I	61	51	36
• Pflegestufe II	31	37	43
• Pflegestufe III	8	12	21
Leistungen (Euro)			
• Pflegestufe I	205	384	1 023
• Pflegestufe II	410	921	1 279
• Pflegestufe III	665	1 432	1 432
• Härtefälle (maximal 3% bzw. 5% der Fälle)		1 918	1 688

Tabelle 4. Ischämischer Schlaganfall – Anzahl der Betroffenen gemäß Modell (2005). Post-Restroke: Folgejahre nach einem Schlaganfallrezidiv; Post-Stroke: Folgejahre nach Schlaganfall.

	Schlaganfall			
	Gesamt	Davon		
		Erstereignisse	Post-Stroke	Post-Restroke
Gesamt	708 359	129 305	444 956	134 099
Davon				
Männer	296 101	52 895	186 854	56 353
Frauen	412 258	76 410	258 102	77 746

welchen Einfluss unsichere Daten auf das Ergebnis des Modells haben bzw. wie robust die Ergebnisse bezüglich einer Datenvariation sind.

Um den Effekt der alternden deutschen Bevölkerung zu erfassen, werden dem Modell die Daten der 11. Bevölkerungsvorausberechnung [32] zugrunde gelegt, und zwar auf Basis des Szenarios eines positiven Zuwanderungssaldos von jährlich 100 000 Personen, einer weiterhin konstanten Geburtenhäufigkeit von 1,4 und einer Lebenserwartung von 83,5 Jahren bei Männern bzw. 88 Jahren bei Frauen.

Im Rahmen der Umstellung der Honorierung von Krankenhausleistungen auf Fallpauschalen nehmen bislang noch nicht alle Krankenhäuser am Mel-

desystem teil, so dass die Fallpauschalen sich zukünftig noch verändern dürften. In der Sensitivitätsanalyse werden daher die stationären Kosten um $\pm 25\%$ variiert.

Über die Kosten der Pflegebedürftigkeit nach einem Rezidiv liegen kaum verlässliche Daten vor. In der Sensitivitätsanalyse werden diese um 50% erhöht.

In den klinischen Studien zur Sekundärprävention bei Schlaganfall ist bei vielen Probanden wertvolle Zeit (bis zu 6 Monate) verstrichen, bevor sie in die Studie aufgenommen wurden. Da die Rezidivrate kurz nach dem Indexereignis besonders hoch ist, ist eine höhere Wirksamkeit zu erwarten, wenn die Sekundärprävention unmittelbar nach dem Schlaganfall aufgenommen wird. Zur Abschätzung dieses Einflusses wird die Effektivität von Dip + ASS in der Sensitivitätsanalyse verdoppelt.

Ein weiterer Einflussfaktor ist die Dauer der Sekundärprävention. In der ESPS-2 wurden die Studienteilnehmer über 2 Jahre behandelt [11]. Diesen Vorgaben wird in der Sensitivitätsanalyse entsprochen.

Der wesentliche Nachteil der Therapie mit Dip + ASS ist das häufige Auftreten von Kopfschmerzen, die in der ESPS-2 bei ca. 8% der Patienten zu einem Therapieabbruch führten [11]. In ESPRIT betrug die Abbruchrate sogar 33% und war meist durch Kopfschmerzen bedingt [7]. Der letzte extreme Wert geht in die Sensitivitätsanalyse ein, so dass die Kosten einer nicht verbrauchten Arzneimittelverpackung (100 Stück) entstehen, dies jedoch ohne präventive Wirkung.

Ergebnisse

Die dem Modell zugrundeliegende Bevölkerung setzt sich aus den 82,4 Mio. Deutschen in der Altersstruktur des Jahres 2005 zusammen. Die Anzahl ischämischer Schlaganfälle lässt sich mit dem Modell jährlich auf knapp 130 000 berechnen, die Anzahl der Rezidive auf ca. 34 000. Im Jahre 2005 betrug die tatsächliche Anzahl der Krankenhausentlassungen 184 000 Personen [33]. Während das Modell die Anzahl der Ereignisse bei Männern um gut 20 000 Fälle unterschätzt, stimmt die Anzahl bei Frauen nahezu überein. Über die Gründe der Unterschätzung bei Männern kann an dieser Stelle lediglich spekuliert werden, zumal die Inzidenzen dem deutschen Schlaganfallregister entnommen sind.

Zusätzlich zu den Erstereignissen befanden sich nach den Modellberechnungen 445 000 Deutsche im chronischen Zustand Post-Stroke sowie weitere 134 000 Deutsche im Zustand Post-Rezidiv (s. Tabelle 4). Die Anzahl der Frauen fällt höher aus als die der Männer, da die höheren Altersjahrgänge der Frauen zahlenmäßig deutlich stärker belegt sind.

Die Anzahl der Sterbefälle infolge von Schlaganfall und Schlaganfallrezidiv beläuft sich im Modell auf jährlich etwa 89 000 (s. Tabelle 5). Weitere ca. 27 800 Schlaganfallpatienten versterben an anderen Ursachen. Nach einem Erstereignis versterben fast 28 500 Betroffene und weitere etwa 4 600 Betroffene nach einem Rezidiv in den ersten 12 Monaten. Die meisten Sterbefälle ereignen sich im Modell in den Folgejahren nach Schlaganfall mit 56 000 Fällen jährlich.

Im Vergleich mit der Gesundheitsberichterstattung des Bundes fällt die Anzahl der Sterbefälle im Modell ähnlich hoch aus, wenn die Diagnosen ICD I63 und I64 zusammenfasst werden [34]. In der nationalen Sterbefallstatistik scheinen jedoch Sterbefälle in den Folgejahren nach Schlaganfall mit anderen Todesursachen kodiert bzw. überlagert zu sein. In den ersten 24 Monaten überleben gemäß Modell 70,9% der Männer und 65,8% der Frauen. Das Schlaganfallregister Erlangen weist für diesen Zeitraum eine Überlebensrate von 64% aus [13], so dass das Modell hier eine vorsichtige Schätzung darstellt.

Tabelle 5. Ischämischer Schlaganfall – jährliche Sterbefälle gemäß Markov-Modell (2005). Post-Restroke: Folgejahre nach einem Schlaganfallrezidiv; Post-Stroke: Folgejahre nach Schlaganfall.

Sterbefälle	Gesamt
Letalität	88 935
Akuter Schlaganfall	
• Nach Erstereignis	28 453
• Direkt nach Rezidiv	4 610
Post-Stroke	
• Ohne Rezidiv	41 421
• Nach Rezidiv	558
Post-Restroke	
• Ohne weiteres Rezidiv	13 893
Mortalität	27 783

PRÄVENTION UND VERSORGUNGSFORSCHUNG

Tabelle 6. Wirksamkeit (Fallzahlen pro Jahr) von Dip + ASS versus ASS anhand des Modells. ASS: Acetylsalicylsäure; Dip: Dipyridamol; Post-Stroke: Folgejahre nach einem Schlaganfallrezidiv; Post-Stroke: Folgejahre nach Schlaganfall.

	Wirkstoff	Effektivität	Erstereignis Stroke	Post-Stroke	Post-Stroke	Gesamt
Deutschland	ASS	Basisfall	129 305	444 956	134 099	708 360
	Dip + ASS	23%	129 305	471 155	115 274	715 734
Inkrementell	(Dip + ASS vs. ASS)			26 199	-18 825	7 375

Ausgehend von jährlich 129 000 ischämischen Erstereignissen in Deutschland zeigt das Modell (s. Tabelle 6), dass sich mit Dip + ASS die Wahrscheinlichkeit des Verbleibs im Status „Post-Stroke“ erhöht (ca. 26 000 Personen), während die Anzahl der Personen im Status „Post-Restroke“ um 19 000 zurückgeht. Die Differenz stellt die Wirksamkeit von Dip + ASS dar. Ohne Dip + ASS geht ein Teil der Betroffenen nach einem Rezidiv (ca. 19 000 Personen) in das Stadium „Post-Restroke“ über, und ein anderer Teil (ca. 7 000 Personen) verstirbt durch die Übersterblichkeit nach einem Rezidiv.

Die Anzahl der Sterbefälle nach Rezidiv geht erwartungsgemäß um insgesamt 3 132 Sterbefälle zurück (s. Tabelle 7). In den Stadien des akuten Schlaganfalls (1. Jahr) und Post-Stroke hingegen steigt die Anzahl der Sterbefälle, da sich unter Dip + ASS mehr Personen in diesen Stadien befinden als unter ASS. In der Summe reduziert sich die Letalität unter Dip + ASS pro Jahr um 520 Fälle. Aufgrund des hohen Alters der Schlaganfallpatienten versterben aber von diesen Überlebenden jährlich 333 an anderen Ursachen.

Die Lebenszeit-Krankheitskosten unter ASS betragen bei männlichen Betroffenen ohne Rezidiv 25 229 Euro und bei Frauen 27 032 Euro mit einer Restlebenserwartung von 4,54 Jahren (Männer) und 4,75 Jahren (Frauen). Mit Rezidiv betragen die Krankheitskosten bei Männern 33 253 Euro mit einer Restlebenserwartung von 4,44 Jahren und bei Frauen 35 655 Euro mit einer Restlebenserwartung von 4,63 Jahren. Die Unterschiede zwischen Männern und Frauen ergeben sich im Modell ausschließlich aus der geringeren Sterblichkeit der Frauen in jüngeren Jahren.

Die Sekundärprävention mit Dip + ASS eines männlichen Betroffenen kostet in der Behandlungsstrategie I (Gabe der Medikation über die gesamte Lebenszeit) insgesamt 1 698 Euro, während Behandlungskosten in anderen Bereichen in Höhe von 254 Euro vermeidbar sind. Die letztgenannten Einsparungen ergeben sich in den Kostenkategorien Akutbehandlung und Rehabilitation. Andererseits erhöhen sich durch die verlängerte Lebenszeit unter der Behandlungsop-

tion die Kosten in der primärärztlichen Versorgung und der Pflege. Mit Dip + ASS verlängert sich die durchschnittliche Lebenszeit je verhindertes Rezidiv bei Männern (Frauen) um 284 (313) Tage. Es ergibt sich eine inkrementelle Kosteneffektivität für Männer (Frauen) von 33 243 Euro (32 854 Euro) je gewonnenes Lebensjahr (s. Tabelle 8). Die Kosten je verhindertes Rezidiv belaufen sich bei Männern (Frauen) auf 25 866 Euro (25 563 Euro).

Tabelle 7. Jährliche Sterbefälle gemäß Modell: Dip + ASS versus ASS. ASS: Acetylsalicylsäure; Dip: Dipyridamol; Post-Stroke: Folgejahre nach einem Schlaganfallrezidiv; Post-Stroke: Folgejahre nach Schlaganfall.

	Stroke + Post-Stroke	Restroke + Post-Restroke	Mortalität
ASS	69 874	19 061	27 783
Dip + ASS	72 486	15 929	28 116
Differenz	2 612	-3 132	333

Tabelle 8. Inkrementelle Kosteneffektivität von Dip + ASS. ASS: Acetylsalicylsäure; Dip: Dipyridamol.

	Männer	Frauen
Behandlungsstrategie I		
Lebenszeitverlängerung je verhindertes Rezidiv (Tage)	284	313
Kosten je verhindertes Rezidiv (Euro)	25 866	25 563
Inkrementelle Kosteneffektivität (Kosten je gerettetes Lebensjahr in Euro)	33 243	32 854
Behandlungsstrategie II (Dip + ASS nur im 1. Jahr nach Schlaganfall)		
Lebenszeitverlängerung je verhindertes Rezidiv (Tage)	385	366
Kosten je verhindertes Rezidiv (Euro)	7 250	6 763
Inkrementelle Kosteneffektivität (Kosten je gerettetes Lebensjahr in Euro)	6 873	6 745

Tabelle 9. Sensitivitätsanalyse. ASS: Acetylsalicylsäure; Dip: Dipyridamol; G-DRG: German Diagnosis Related Groups.

	Basisfall	Datenvariation	Inkrementelle Kosteneffektivität Männer (Euro)
Basisanalyse	Behandlungsstrategie II		6 873
Bevölkerung	2005	Altersstruktur 2010	7 046
		Altersstruktur 2020	7 035
		Altersstruktur 2030	7 132
		Altersstruktur 2050	7 223
G-DRG-Fallpauschale	7 000 Euro	+ 25%	6 533
		– 25%	7 697
Kosten der Pflegebedürftigkeit nach Restroke	6 700 Euro	+ 50%	6 682
Wirksamkeit Dip + ASS	23%	46%	2 687
Behandlungszeitraum	1 Jahr	2 Jahre	12 833
Therapieabbrüche bei Dip + ASS	0%	33%	9 555

Die Behandlungsstrategie II (nur 12 Monate mit Dip + ASS zu behandeln) lässt die Relation der Kosten der Sekundärprävention zu den Ersparnissen günstiger ausfallen. Gegenüber einer Dauertherapie fallen die Kosten für Dip + ASS nur für 1 Jahr an. Dadurch verbessert sich die inkrementelle Kosteneffektivität bei Männern (Frauen) auf eine Relation von 6 873 Euro (6 745 Euro) je gewonnenes Lebensjahr.

Die Sensitivitätsanalyse zeigt, dass die inkrementelle Kosteneffektivität auf Variation der Variablen bis auf drei Ausnahmen vergleichsweise wenig reagiert (s. Tabelle 9). Die Änderung der Altersstruktur hat lediglich einen marginalen Einfluss auf die inkrementelle Kosteneffektivität. Eine Veränderung der Honorierung von Krankenhausleistungen um $\pm 25\%$ hat einen moderaten Einfluss auf die Kosteneffektivität in Höhe von ungefähr $\pm 10\%$. Auch auf die Variation der Pflegekosten reagiert die Kosteneffektivität wenig. Eine optimale zeitliche Ausnutzung des Therapieeffekts von Dip + ASS hingegen führt zu einer überproportionalen Verbesserung der Kosteneffektivität. Eine Verlängerung der Behandlungsdauer von 12 auf 24 Monate zeigt, dass sich die inkrementelle Kosteneffektivität von Dip + ASS von 6 873 Euro auf 12 833 Euro je gewonnenes Lebensjahr verschlechtert. Therapie-

abbrüche wirken sich ebenfalls ungünstig auf die Kosteneffektivität aus, insbesondere aufgrund der Kosten nicht verbrauchter Arzneimittelpackungen. Sämtliche Ergebnisse liegen jedoch weit innerhalb international anerkannter Schwellenwerte.

DISKUSSION

Es gibt nur wenig verlässliche Daten über die Anzahl der Deutschen, die sich im chronischen Gesundheitszustand nach einem oder mehreren Schlaganfällen befinden. Diese Informationen über die aktuelle Anzahl der Betroffenen, insbesondere der Überlebenden, haben aus Sicht der Kostenträger in Deutschland dennoch eine immense Bedeutung. Die Prävalenz bei Schlaganfallpatienten beläuft sich gemäß den Modellergebnissen in Deutschland auf knapp 1 Mio. Menschen nach Korrektur der Fallzahlunterschätzung innerhalb der männlichen Modellkohorte und nach Einschluss der Schlaganfälle hämorrhagischer Natur. Einen ähnlich hohen Wert ermittelten Wiesner et al. [35] auf Basis des Bundes-Gesundheitssurveys 1998. Obwohl die Größe der Bevölkerung in den nächsten 3 Dekaden rückläufig sein wird, erhöht sich die Prävalenz gemäß Modell in den nächsten 5 Jahren um weitere 100 000 Betroffene. Danach wird das Prävalenzniveau von 1,1 Mio.

einige Jahre konstant bleiben und anschließend bis 2030 (2050) auf 1,3 Mio. (1,4 Mio.) ansteigen.

Im Vergleich fallen die Lebenszeitkosten im Modell niedriger aus als in der Kostenanalyse von Kolominsky-Rabas et al. [3]. Hierzu muss beachtet werden, dass in der genannten Publikation nur Überlebende der ersten 12 Monate nach Schlaganfall berücksichtigt und dass im vorliegenden Modell auch Verstorbene eingeschlossen sind. Obgleich Angaben über die Repräsentativität in der Stichprobe von Kolominsky-Rabas et al. [3] fehlen, bestätigen die Ergebnisse die vorsichtige Schätzung innerhalb des Modells. Ferner erklärt die höhere Restlebenserwartung in der Kostenanalyse von Kolominsky-Rabas et al. [3] (Männer 8,6 Jahre, Frauen 6,3 Jahre) partiell den Unterschied in den Lebenszeitkosten nach Schlaganfall.

Die Analyse der Wirksamkeit zeigt, dass Dip + ASS den größten Effekt im 1. Jahr nach Schlaganfall erzielt, da in dieser Phase die Rezidivrate besonders hoch ist. Im weiteren zeitlichen Verlauf des Schlaganfalls nivellieren die rückläufige Rezidivrate und die unterliegende Übersterblichkeit der Schlaganfallpatienten die Effekte der Sekundärprävention. Die Lebenszeitverlängerung je verhindertes Rezidiv ist in der Behandlungsstrategie II (Dip + ASS nur im 1. Jahr) sogar höher als in der

PRÄVENTION UND VERSORGUNGSFORSCHUNG

Dauertherapie. Dieses Modellergebnis macht es nachvollziehbar, dass in klinischen Studien bei Verwendung von mit Todesfällen kombinierten Endpunkten häufig sehr hohe Fallzahlen zur Messung signifikanter Unterschiede notwendig sind. Zudem haben die Modellergebnisse gezeigt, dass auch die Kosteneffektivität sensibel auf die Therapiedauer der Sekundärprävention reagiert. Autoren anderer gesundheitsökonomischer Evaluationen schenken diesem Aspekt nur wenig Beachtung. Soweit nachvollziehbar, adaptierten Chambers et al. [36], Matchar et al. [37] und Shah & Gondek [38] den Behandlungszeitraum von 2 Jahren aus ESPS-2, während andere Autoren längere Behandlungszeiträume analysierten (Marissal & Selke [39] und Sarasin et al. [40]).

Fokussiert die Sekundärprävention mit Dip + ASS die ersten 12 Monate nach Schlaganfall, ergibt sich dadurch die kosteneffektivste Behandlungsstrategie. Auch aus Sicht der Betroffenen ist dies eine sinnvolle Vorgehensweise, da die Belastung durch Therapiemaßnahmen verringert wird. Zudem lässt die Compliance in der Regel im Zeitverlauf nach, so dass zeitnahe Sekundärpräventionsmaßnahmen von Seiten der Patienten gründlicher befolgt werden.

Insgesamt betrachtet zeigt sich die Kosteneffektivität robust in Bezug auf die Variation relevanter Einflussfaktoren. Die Sensibilitätsanalyse belegt, dass die inkrementelle Kosteneffektivitätsrelation mit Ausnahme der Effektivität von Dip + ASS wenig auf Variation der Inputvariablen reagiert.

Beim Vergleich der vorliegenden Ergebnisse mit denen anderer Autoren ist nicht nur zu beachten, dass sich die Behandlungszeiträume unterscheiden. Es unterscheiden sich auch die Zielgruppen (alle Betroffenen nach Schlaganfall oder TIA [28, 39, 40], nur Hochrisikogruppen [40], bestimmte Altersgruppen [37, 40], nur Überlebende, z.B. 30 Tage [36, 38]), die Studienperspektiven (die Krankenkasse [28, 37, 38, 40] oder die Gesellschaft [39]) und die bewerteten Endpunkte (vermiedene Rezidive [28, 38, 39], gewonnene Lebensjahre [36] oder „quality-adjusted life years“, QALY, [37, 40]). Die vorliegende Modellierung zeigt aber, dass im Fall der Sekundärprävention bei

Schlaganfall die Größen „Kosten je verhindertes Rezidiv“, „je gewonnenes Lebensjahr“ und „je QALY“ eng beieinanderliegen. Alle gesundheitsökonomischen Evaluationen gemeinsam zeigen, dass die Sekundärprävention mit Dip + ASS kostensparend ist oder innerhalb der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft liegt.

Einschränkungen der Interpretation der Kosteneffektivität ergeben sich aus der Modellkonstruktion, die zwar ein Abbild der Realität geben soll, aber Vereinfachungen erfordert. Im Modell sind mögliche unerwünschte Arzneimittelwirkungen wie auch Therapieabbrüche nicht berücksichtigt, so dass sich die Kosteneffektivität im Vergleich zur Realität günstiger darstellt. Ein weiterer Aspekt ergibt sich aus der Übertragung der Wirksamkeit aus der klinischen Studie auf Deutschland. In der klinischen Studie weisen die Studienteilnehmer aufgrund der Ein- und Ausschlusskriterien eine andere Risikostruktur auf, die zu einer Ergebnisverzerrung führen könnte.

SCHLUSSFOLGERUNG

Zusammenfassend lässt sich folgern, dass die inkrementelle Kosteneffektivität der Sekundärprävention mit Dip + ASS in Dauertherapie (Männer 33 243 Euro und Frauen 32 854 Euro je gerettetes Lebensjahr) im Rahmen der gesellschaftlichen Zahlungsbereitschaft liegt, wenn von einem Schwellenwert von 50 000 Euro ausgegangen wird, der in der Literatur vielfach genannt wird. Eine zeitliche Begrenzung der Sekundärprävention mit Dip + ASS auf die ersten 12 Monate nach Schlaganfall ist sowohl aus Patienten- als auch aus Kostenträgerperspektive sinnvoll.

Literatur

1. Gemeinsamer Bundesausschuss, Hrsg. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Arzneimittel-Richtlinie/AMR in Anlage 10: Clopidogrel vom 18. Januar 2007. Siegburg: Gemeinsamer Bundesausschuss (<http://www.g-ba.de/informationen/beschluesse/373/>), abgerufen am 8. 10. 2008).
2. Hardie K, Hankey GJ, Jamrozik K, et al. Ten-year risk of first recurrent stroke and disability after first-ever stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke* 2004;35:731–5.
3. Kolominsky-Rabas PL, Heuschmann PU, Marschall D, et al. Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. *Stroke* 2006;37:1179–83.

4. Spieler JF, De PG, Amarenco P. Cost of a recurrent vs. cost of first-ever stroke over an 18-month period. *Eur J Neurol* 2003;10:621–4.
5. Algra A, van Gijn J, Algra A, et al. Secondary prevention after cerebral ischaemia of presumed arterial origin: is aspirin still the touchstone? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:557–9.
6. Antithrombotic Trialists' Collaboration. Collaborative meta-analysis of randomised trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high risk patients. *BMJ* 2002;324:71–86.
7. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, et al. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet* 2006;367:1665–73.
8. Algra A, van Gijn J. Cumulative meta-analysis of aspirin efficacy after cerebral ischaemia of arterial origin. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:255.
9. Diener HC. Use of acetylsalicylic acid in secondary prevention of stroke. *Int J Clin Pract Suppl* 1998; 97:12–5.
10. Diener HC. Stroke prevention: anti-platelet and anti-thrombotic therapy. *Neurol Clin* 2000;19: 343–55.
11. Diener HC, Cuhna L, Forbes C, et al. European Stroke Prevention Study 2. Dipyridamole and acetylsalicylic acid in the secondary prevention of stroke. *J Neurol Sci* 1996;143:1–13.
12. Statistisches Bundesamt Deutschland, Hrsg. Periodeosterbetafeln für Deutschland 2004/2006 (http://www-ec.destatis.de/csp/shop/sfg/bpm.html.cms.cBroker.ds?cmspath=struktur_vollanzeige.csp&ID=1021890), abgerufen am 8. 10. 2008).
13. Kolominsky-Rabas PL, Weber M, Gefeller O, et al. Epidemiology of ischemic stroke subtypes according to TOAST criteria: incidence, recurrence, and long-term survival in ischemic stroke subtypes: a population-based study. *Stroke* 2001;32: 2735–40.
14. Grau AJ, Weimar C, Bugge F, et al. Risk factors, outcome and treatment in subtypes of ischemic stroke: the German stroke data bank. *Stroke* 2001; 32:2559–66.
15. Wolf PA, Cobb JL, D'Agostino RB. Epidemiology of stroke. In: Yatsu FM, ed. *Stroke: pathophysiology, diagnosis and management*. New York: Churchill Livingstone, 1992:3–27.
16. Dennis MS, Burn JPS, Sandercock PAG, et al. Long-term survival after first-ever stroke: the Oxfordshire Community Stroke Project. *Stroke* 1993; 24:796–800.
17. Thom T, Haase N, Rosamond W, et al. Heart disease and stroke statistics – 2006 update: a Report from the American Heart Association Committee and Stroke Statistics Subcommittee. *Circulation* 2006;113:85–151.
18. Hankey GJ, Jamrozik K, Broadhurst RJ, et al. Long-term risk of first recurrent stroke in the Perth Community Stroke Study. *Stroke* 1998;29: 2491–500.
19. Lovett JK, Coull AJ, Rothwell PM. Early risk of recurrence by subtype of ischemic stroke in population-based incidence studies. *Neurology* 2004; 62:569–73.
20. The ESPS Group. The European Stroke Prevention Study (ESPS). Principal endpoints. *Lancet* 1987; 2:1351–4.
21. Diener HC, Forbes C, Riekkinen PJ, et al. European Stroke Prevention Study 2: efficacy and safety data. *J Neurol Sci* 1997;151:Suppl:S1–77.
22. InEK gGmbH, Hrsg. Vereinbarung zum Fallpauschalensystem für Krankenhäuser für das Jahr 2007 (Fallpauschalenvereinbarung 2007 – FPV 2007). Siegburg: InEK (http://www.g-drg.de/cms/index.php/inek_site_de/G-DRG-System_2007), abgerufen am 8. 10. 2008).
23. InEK gGmbH, Hrsg. Abschlussbericht zur Weiterentwicklung des G-DRG-Systems für das Jahr 2007 (G-DRG V2005/2007 Report-Browser). Siegburg: InEK (http://www.g-drg.de/cms/index.php/inek_site_de/G-DRG-System_2007), abgerufen am 8. 10. 2008).
24. Häußler B, Mall W. Schlaganfallversorgung in Rheinland-Pfalz, Teil 2: Analyse von Behandlungs-

- verlaufen. Mainz: Ministerium für Arbeit, Soziales, Familie und Gesundheit des Landes Rheinland-Pfalz, 1995.
25. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. Durchschnittliche Pflegeetage bei stationären Behandlungen zur medizinischen Rehabilitation und sonstige Leistungen zur Teilhabe in der GRV (Anzahl). Gliederungsmerkmale: Jahre, Deutschland, Geschlecht, ICD-10 Haupt-Untergruppen 1. Diagnose, Rentenversicherungsträger (<http://www.gbe-bund.de>, abgerufen am 8. 10. 2008).
 26. Häussler B, Mall W. Schlaganfallversorgung in Rheinland-Pfalz, Teil 1: Bestandsaufnahme der Versorgungsstruktur. Mainz: Ministerium für Arbeit, Soziales, Familie und Gesundheit des Landes Rheinland-Pfalz, 1993.
 27. Hein L, Schwabe U. Antikoagulantien und Thrombozytenaggregationshemmer. In: Schwabe U, Paf-frath D, Hrsg. Arzneiverordnungs-Report 2006. Heidelberg: Springer, 2006:423–38.
 28. Hankey GJ, Warlow CP. Treatment and secondary prevention of stroke: evidence, costs, and effects on individuals and populations. *Lancet* 1999;354:1457–63.
 29. Erlanger Schlaganfall Register, Hrsg. Versorgungs- und Pflegesituation nach Schlaganfall (<http://schlag-anfall-info.org/>, abgerufen am 8. 10. 2008).
 30. Statistisches Bundesamt, Hrsg. Pflegestatistik 2005, Pflege im Rahmen der Pflegeversicherung, Deutschlandergebnisse. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt, 2007.
 31. Bestmann A. Umfang und Kosten von Hilfsmittelverordnungen im internationalen Vergleich. *Orthopädie-Technik* 2001;2:114–7.
 32. Eisenmenger M, Pöttsch O, Sommer B. Ergebnisse der 11. koordinierten Bevölkerungsvorausberechnung, Annahmen und Ergebnisse. Wiesbaden: Statistisches Bundesamt, 2006.
 33. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000 (Fälle/Sterbefälle, Pflegeetage, durchschnittliche Verweildauer). Gliederungsmerkmale: Jahre, Behandlungsort, Alter, Geschlecht, Verweildauer, ICD10 (<http://www.gbe-bund.de>, abgerufen am 8. 10. 2008).
 34. Gesundheitsberichtserstattung des Bundes. Anzahl der Sterbefälle (ab 1998, Region, Alter, Geschlecht, Nationalität, ICD-10) (<http://www.gbe-bund.de>, abgerufen am 8. 10. 2008).
 35. Wiesner G, Grimm J, Bittner E. Schlaganfall: Prävalenz, Inzidenz, Trend, Ost-West-Vergleich. Erste Ergebnisse aus dem Bundes-Gesundheitssurvey 1998. *Gesundheitswesen* 1999;61:Sonderheft 2:79–84.
 36. Chambers M, Hutton J, Gladman J. Cost-effectiveness analysis of antiplatelet therapy in the prevention of recurrent stroke in the UK. Aspirin, dipyridamole and aspirin-dipyridamole. *Pharmacoeconomics* 1999;16:577–93.
 37. Matchar DB, Samsa GP, Liu S. Cost-effectiveness of antiplatelet agents in secondary stroke prevention: the limits of certainty. *Value Health* 2005;8:572–80.
 38. Shah H, Gondek K. Aspirin plus extended-release dipyridamole or clopidogrel compared with aspirin monotherapy for the prevention of recurrent ischemic stroke: a cost-effectiveness analysis. *Clin Ther* 2000;22:362–70.
 39. Marissal JP, Selke B. Economic assessment of the secondary prevention of ischaemic stroke with dipyridamole plus aspirin (Aggrenox/Asasantin) in France. *Pharmacoeconomics* 2004;22:661–70.
 40. Sarasin FP, Gaspoz JM, Bounameaux H. Cost-effectiveness of new antiplatelet regimens used as secondary prevention of stroke or transient ischemic attack. *Arch Intern Med* 2000;160:2773–8.

Korrespondenzanschrift
Dipl.-Ök. Christa Claes
Forschungsstelle für Gesundheitsökonomie
Leibniz Universität Hannover
Königswohrter Platz 1
30167 Hannover
Telefon (+49/511) 762-5167
Fax -5081
E-Mail: cc@ivbl.uni-hannover.de