



Berichtsplan zur
„Vergleichenden Nutzenbewertung verschiedener
antihypertensiver Wirkstoffe als Therapie der ersten Wahl bei
Patienten mit essentieller Hypertonie.“

[Auftrag A05-09]

Version 1.0

Stand: 24. August 2005

Thema: „Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffe als Therapie „der ersten Wahl“ (Wirkstoffgruppen: Diuretika, Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten und Angiotensin-II Antagonisten) bei Patienten mit essentieller Hypertonie.“

Auftraggeber: Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags: 22. Februar 2005

Interne Auftragsnummer: A05-09

Kontakt:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Str. 27

51105 Köln

Tel: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Email: A05-09@iqwig.de

Inhaltsverzeichnis

1	Hintergrund.....	3
2	Ziel der Untersuchung	5
3	Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	6
3.1	Population.....	6
3.2	Intervention und Vergleichsbehandlung.....	6
3.3	Zielgrößen.....	7
3.4	Studientypen	8
3.5	Sonstige Studiencharakteristika.....	8
3.6	Ein-/Ausschlusskriterien.....	9
4	Informationsbeschaffung	11
5	Informationsbewertung.....	12
6	Informationssynthese und –analyse.....	12
6.1	Meta-Analyse	12
6.2	Sensitivitätsanalyse.....	12
6.3	Subgruppenanalyse.....	13
7	Literaturverzeichnis	14
8	Anhang	16
8.1	Zeitplan.....	16
8.2	Abkürzungsverzeichnis	17

1 Hintergrund

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22. Februar 2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen mit der vergleichenden Nutzenbewertung von Diuretika, Beta-Blockern, ACE-Hemmern, Kalziumantagonisten und Angiotensin-II Antagonisten als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie beauftragt.

Kardiovaskuläre Erkrankungen verursachen bei Frauen und Männern die meisten Todesfälle in Deutschland [1]. Die essentielle Hypertonie ist dabei einer ihrer behandelbaren kausalen Risikofaktoren. Auf Basis der im Rahmen des Bundesgesundheits surveys 1998 erhobenen Daten beträgt die Hypertonieprävalenz in Deutschland bei Erwachsenen 55% (Frauen 50%, Männer 60%) [2,3]. Mehr als 90% dieser Patienten haben dabei eine essentielle Hypertonie. Eine essentielle Hypertonie wird diagnostiziert, wenn bei mindestens zwei Gelegenheitsblutdruckmessungen an zwei unterschiedlichen Tagen Blutdruckwerte von ≥ 140 mmHg systolisch *und/oder* ≥ 90 mmHg diastolisch ohne organischer Ursache vorliegen [4,5].

Für die blutdrucksenkende Behandlung stehen im Wesentlichen verschiedene nichtmedikamentöse Behandlungsstrategien sowie direkt blutdrucksenkende Wirkstoffe - so genannte Antihypertensiva - zur Verfügung.

In zahlreichen Studien wurde für die medikamentöse Blutdrucksenkung bei Patienten mit Bluthochdruck eine Reduktion klinisch relevanter Ereignisse wie Morbidität und Mortalität gezeigt [6]. Prospektive, randomisierte Vergleichsstudien haben wiederholt gezeigt, dass trotz weitgehend vergleichbarer Blutdrucksenkung antihypertensive Wirkstoffe verschiedene Effekte auf Morbidität und Mortalität haben können [7-12]. Einige Antihypertensiva mussten sogar wegen schwerwiegender Nebenwirkungen vom Markt genommen werden [13]. Daher reicht für die therapeutische Entscheidung der alleinige Nachweis der Blutdruckreduktion nicht aus. Für die Beurteilung des patientenrelevanten Nutzens muss zumindest für jede Wirkstoffgruppe (und optimalerweise für jeden einzelnen Wirkstoff) der positive Effekt hinsichtlich der Reduktion der Mortalität und Morbidität gezeigt werden, der vor allem die Bluthochdruckfolgen wie Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Schlaganfall, Nierenversagen

einschließt. Da der Nutzen bestimmter antihypertensiver Wirkstoffgruppen, wie z.B. der Thiaziddiuretika, gut belegt ist, ist für die praktische klinische Entscheidung nicht relevant, wie die Antihypertensiva im Vergleich zu Placebo wirken, sondern ob sie besser, schlechter oder gleich gut wie bereits ausreichend untersuchte Antihypertensiva die oben genannten Folgen der Hypertonie beeinflussen [7-12]. Es ist also bei der Nutzenbewertung der von führenden nationalen und internationalen Fachgesellschaften empfohlenen Medikamente der ersten Wahl [4,5,14,15], vor allem die Betrachtung der Ergebnisse von Verum-Verum Vergleichsstudien, d.h. der Untersuchung der einen blutdrucksenkenden Medikation der ersten Wahl im Vergleich zu einem jeweils anderen Medikament der ersten Wahl, notwendig.

2 Ziel der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist:

- die vergleichende Nutzenbewertung von in Deutschland zugelassenen und verfügbaren antihypertensiven Wirkstoffen folgender Wirkstoffgruppen - Diuretika, Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten und Angiotensin-II Antagonisten - als Therapie der „ersten Wahl“ bei Patienten mit essentieller Hypertonie.

3 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

3.1 Population

Patienten (Alter bei Studienbeginn ≥ 18 Jahre) mit essentieller (primärer) arterieller Hypertonie, also mit dauerhaft erhöhten Blutdruckwerten definiert als mehrfach und an verschiedenen Tagen erhöhter systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck ≥ 90 mmHg [4] ohne bekannte organische Ursache oder Patienten, welche bereits vor Studienbeginn eine medikamentöse antihypertensive Therapie wegen essentieller Hypertonie erhielten. Bei Selbstmessung oder 24-Stunden-Blutdruck-Monitoring gelten die von der European Society of Hypertension (ESH) 2003 definierten niedrigeren diagnostischen Grenzwerte (Selbstmessung: systolischer Blutdruck ≥ 135 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck ≥ 85 mmHg; 24-Stunden-RR-Monitoring: systolischer Blutdruck ≥ 125 mmHg und/oder diastolischer Blutdruck ≥ 80 mmHg) [5].

3.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Die zu prüfende Intervention ist jeweils eine definierte antihypertensiv-medikamentöse Therapiestrategie mit einem Wirkstoff folgender Wirkstoffgruppen: Diuretika, Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten, Angiotensin-II Antagonisten.

Als Vergleichsbehandlung gilt jeweils eine definierte antihypertensiv-medikamentöse Therapiestrategie mit einem Wirkstoff aus einer anderen der oben genannten Wirkstoffgruppen.

Im Falle einer Kombinationsbehandlung der Prüfindervention mit weiteren antihypertensiven Medikamenten im Sinne einer Eskalationstherapie muss diese zusätzliche medikamentöse blutdrucksenkende Therapie auch Bestandteil der Vergleichsbehandlung und in Deutschland zugelassen und verfügbar sein. Darüber hinaus darf diese zusätzliche antihypertensive Therapie keine Wirkstoffe aus den in der Studie primär untersuchten Wirkstoffgruppen beinhalten.

3.3 Zielgrößen

Als Zielgrößen für die Untersuchung werden Parameter verwendet, die eine Beurteilung folgender patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

- Reduktion der Gesamtmortalität
- Reduktion kardialer Morbidität und Mortalität
- Reduktion zerebraler Morbidität und Mortalität
- Reduktion gefäßbedingter nichtkardialer und nichtzerebraler Morbidität und Mortalität
- Reduktion terminaler Niereninsuffizienz (Notwendigkeit einer Dialyse- oder Nierentransplantationstherapie)
- Vermeidung von Krankenhausaufenthalten, generell
- Erhalt bzw. Besserung krankheitsbezogener Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens) und der Therapiezufriedenheit.
- Verminderung bzw. Reduktion sonstiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen

Darüber hinaus werden Angaben zum Blutdruck als Maß für die langfristige Blutdrucksenkung zur Interpretation der Ergebnisse bezüglich der Therapieziele, extrahiert.

Der Blutdruck wird jedoch nicht als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte herangezogen, denn auch bei weitgehend vergleichbarer Blutdrucksenkung sind in Vergleichsstudien unterschiedliche Effekte auf patientenrelevante Endpunkte gezeigt worden [7-12].

Als valider Surrogatparameter für den Endpunkt „Notwendigkeit einer Dialyse- oder Nierentransplantationstherapie“ wird die Änderung der glomerulären Filtrationsrate bei Studien mit einer Mindestdauer von 2 Jahren betrachtet, gemessen mit einer validen Methode zur Bestimmung der glomerulären Filtration [16], aber nicht die Änderung des Kehrwerts der Serumkreatininkonzentration pro Zeiteinheit [17].

3.4 Studientypen

Randomisierte klinische Studien (RCTs) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Für den zu erstellenden Bericht werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

3.5 Sonstige Studiencharakteristika

Die vorliegende Untersuchung soll dem Versorgungsalltag folgend explizit den Nutzen des Beginns einer medikamentösen Blutdrucksenkung mit einem bestimmten Wirkstoff darlegen. Bezüglich Morbidität und Mortalität sind hierfür insbesondere Studien mit ausreichender Patientenzahl und Studiendauer relevant. Es werden daher nur Studien mit einer Mindestbeobachtungszeit von einem Jahr und einer Mindestpatientenzahl von 500 je Untersuchungsgruppe werden berücksichtigt.

3.6 Ein-/Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung werden alle Studien einbezogen, die

- alle nachfolgenden Einschlusskriterien und
- keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllen.

Einschlusskriterien

- E 1 Patienten mit dauerhafter Erhöhung der Blutdruckwerte wie unter 3.1. definiert.
- E 2 Intervention und Kontrolle: Jeweils blutdrucksenkende Behandlung mit einem in Deutschland zugelassenen und erhältlichen Wirkstoff folgender Wirkstoffgruppen: Diuretika, Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten und Angiotensin-II Antagonisten (unterschiedliche Wirkstoffgruppen in Intervention- und Kontrollgruppe). Kombination mit anderen Antihypertensiva wie unter 3.2 definiert.
- E 3 Angaben zu Zielgrößen, die sich aus den im Abschnitt 3.3 formulierten Therapiezielen ableiten lassen.
- E 4 Randomisierte kontrollierte Studie (RCT).
- E 5 Mindestens 500 Patienten pro Untersuchungsgruppe.
- E 6 Mindestbeobachtungszeit 1 Jahr.
- E 7 Patientenalter ≥ 18 Jahre.
- E 8 Publikationssprache Deutsch, Englisch, Französisch, Italienisch, Niederländisch, Portugiesisch oder Spanisch.

Ausschlusskriterien

- A 1 Studie bei Patienten mit sekundärer Hypertonie (Bluthochdruck mit bekannter organischer Ursache).
- A 2 Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation.
- A 3 Abstrakt-Publikationen ohne Volltext^a.
- A 4 Studien mit schwangeren Patientinnen.

a: Als Volltext-Publikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [18] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.

4 Informationsbeschaffung

Die Suche nach relevanten Studien wird in folgenden Quellen durchgeführt:

Quelle	Kommentar
Bibliographische Datenbanken	Suche in folgenden Datenbanken: <ul style="list-style-type: none"> - CENTRAL - EMBASE - MEDLINE
Unterlagen des G-BA	Es wurden keine Unterlagen durch den G-BA übermittelt.
Hersteller	Anfrage an Hersteller blutdrucksenkender Medikamente bzgl. publizierter und nicht publizierter Studien. Notwendige Voraussetzung für die Berücksichtigung bislang nicht publizierter Daten: <ul style="list-style-type: none"> (a) Die Daten sind nachweislich unter Berücksichtigung der generellen methodischen Standards entstanden. (b) Der Hersteller stimmt der Veröffentlichung im Rahmen des Instituts-Berichts zu.
Sonstiges	<ul style="list-style-type: none"> - Suche in den Literaturverzeichnissen relevanter systematischer Übersichten und HTA-Berichte - Datenbestand der Cochrane Hypertension Review Group - Suche in öffentlich zugänglichen Dokumenten der Zulassungsbehörden EMEA und FDA - Suche in Studienergebnisregistern - Ggf. Kontaktaufnahme mit Sachverständigen / Experten / Fachgesellschaften - Ggf. Kontaktaufnahme mit Autoren einzelner Publikationen, z.B. zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten

5 Informationsbewertung

Die Dokumentation der Studiencharakteristika und -ergebnisse sowie deren Bewertung erfolgt anhand von standardisierten Dokumentationsbögen, deren grundsätzliche Struktur und Items auf den Internetseiten des Instituts veröffentlicht sind.

6 Informationssynthese und –analyse

Die Informationen werden einer Informationssynthese und –analyse, wenn möglich unter Zuhilfenahme der unten beschriebenen Werkzeuge, unterzogen. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgt darüber hinaus in jedem Fall.

6.1 Meta-Analyse

Sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen lässt, erfolgt eine quantitative Zusammenfassung der Einzelergebnisse im Sinne einer Meta-Analyse gemäß den Methoden des Instituts.

6.2 Sensitivitätsanalyse

Sensitivitätsanalysen sind insbesondere geplant für

- die biometrische Qualitätsbewertung anhand der in den Extraktionsbögen (s. Abschnitt 5) vorgegebenen ordinalen Einteilung,
- die in den Publikationen beschriebenen Per-Protokoll-Auswertungen (versus ITT-Auswertungen), sofern möglich, und
- ein (statistisches) Modell mit festen Effekten (versus ein Modell mit zufälligen Effekten), falls eine Meta-Analyse vorgenommen wird.

6.3 Subgruppenanalyse

Subgruppenanalysen innerhalb der Studien mit den Zielgrößen der Blutdruckreduktion und jener mit den Zielgrößen der Blutdruckkontrolle sind – soweit durchführbar – für die folgenden Merkmale vorgesehen:

- Geschlecht
- Alter
- Begleiterkrankungen (z.B. KHK, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz)
- Ethnische Zugehörigkeit
- Sozioökonomischer Status
- Vergleichsbehandlungen (Diuretikum, Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten, Angiotensin-II Antagonisten)
- Bluthochdruckdefinitionen am Studienbeginn (z.B. $\geq 160/95$ mmHg oder $\geq 140/90$ mmHg)
- Blutdruckzielvorgaben (z.B. $< 140/90$ mmHg oder $< 150/85$ mmHg)
- Isolierte Erhöhung des systolischen oder des diastolischen Blutdrucks.
- Zusätzliche blutdrucksenkende Therapie
- Falls bei einer eventuell durchgeführten Meta-Analyse eine bedeutsame Heterogenität beobachtet wird (I^2 -Wert $> 50\%$ [19] bzw. $p < 0.2$ bei einem statistischen Interaktionstest [20]), kann eine Subgruppenanalyse für möglicherweise die Heterogenität erzeugende Merkmale sinnvoll sein.

7 Literaturverzeichnis

1. Statistisches Bundesamt Deutschland. Sterbefälle nach den 10 häufigsten Todesursachen insgesamt und nach Geschlecht 2003 (2003).
<http://www.destatis.de/basis/d/gesu/gesutab20.php> (Zugriff am 3.8.2005).
2. Thamm M. [Blood pressure in Germany--current status and trends]. Gesundheitswesen 1999; 61 Spec No: S90-S93.
3. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. JAMA 2003; 289: 2363-2369.
4. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. JAMA 2003; 289: 2560-2572.
5. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J.Hypertens. 2003; 21: 1011-1053.
6. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: a network meta-analysis. JAMA 2003; 289: 2534-2544.
7. ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). JAMA 2000; 283: 1967-1975.
8. ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288: 2981-2997.
9. Dahlof B, Devereux RB, Kjeldsen SE, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359: 995-1003.
10. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Lancet 2000; 356: 1955-1964.
11. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: a meta-analysis of randomised controlled trials. Lancet 2000; 356: 1949-1954.

12. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277: 739-745.
13. FDA. Roche laboratories announces withdrawal of posicor from the market (1998). <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS00876.html> (Zugriff am 3.8.2005).
14. Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes e.V.(Deutsche Hochdruckliga). Leitlinien für die Prävention, Erkennung, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie (2003). <http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/046-001.htm#4.3> (Zugriff am 3.8.2005).
15. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): summary. *BMJ* 2004; 328: 634-640.
16. Levey AS. Use of glomerular filtration rate measurements to assess the progression of renal disease. *Semin Nephrol* 1989; 9: 370-379.
17. Szeto CC, Leung CB, Wong TY, et al. Extrapolation of reciprocal creatinine plot is not reliable in predicting the onset of dialysis in patients with progressive renal insufficiency. *J Intern Med* 2003; 253: 335-342.
18. Altman DG, Schulz KF, Moher D for the CONSORT Group. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001; 134: 663-694.
19. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, et al. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327: 557-560.
20. Koch A, Ziegler S. [Meta-analysis as a tool for evaluation of evidence]. *Med Klin (Munich)* 2000; 95: 109-116.

8 Anhang

8.1 Zeitplan

Arbeitsschritt	Termin (geplant)
Veröffentlichung des Vorberichts	Februar 2006
Einholung von Stellungnahmen	Bis vier Wochen nach Veröffentlichung des Vorberichts
Diskussion der Stellungnahmen	April 2006
Weitergabe des Abschlussberichts an den G-BA	Mai 2006
Veröffentlichung des Abschlussberichts	Zwei Monate nach Weitergabe an den G-BA

8.2 Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
EMBASE	Excerpta Medica Database
ESH	European Society of Hypertension
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KHK	Koronare Herzkrankheit
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
NTX	Nierentransplantation
RCT	Randomised controlled trial (Randomisierte kontrollierte Studie)
RR	Blutdruck, gemessen nach der Methode von Riva Rocchi