

**Vergleichende Nutzenbewertung  
verschiedener antihypertensiver  
Wirkstoffgruppen als Therapie  
der ersten Wahl bei Patienten mit  
essentieller Hypertonie**

**Berichtsplan 2.0**

Auftrag A05-09  
Version 2.0  
Stand: 21.11.2007

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie

**Auftraggeber:**

Gemeinsamer Bundesausschuss

**Datum des Auftrags:**

22.02.2005

**Interne Auftragsnummer:**

A05-09

**Anschrift des Herausgebers:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen  
Dillenburger Str. 27  
51105 Köln

Tel.: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffsadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Schlagwörter: ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten, Antihypertensiva, Beta-Blocker, Bluthochdruck, Diuretika, Hypertonie, Kalziumantagonisten

Der vorliegende Berichtsplan 2.0 soll wie folgt zitiert werden:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie. Berichtsplan A05-09 (Version 2.0). Köln: IQWiG; 2007.

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Abkürzungsverzeichnis.....</b>	<b>iv</b>
<b>1 Hintergrund .....</b>	<b>1</b>
<b>2 Ziele der Untersuchung .....</b>	<b>3</b>
<b>3 Projektablauf .....</b>	<b>4</b>
<b>3.1 Verlauf des Projekts.....</b>	<b>4</b>
<b>3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans .....</b>	<b>5</b>
<b>4 Methoden.....</b>	<b>6</b>
<b>4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung .....</b>	<b>6</b>
4.1.1 Population.....	6
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung .....	6
4.1.3 Zielgrößen .....	7
4.1.4 Studientypen.....	8
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika .....	9
4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien .....	9
<b>4.2 Informationsbeschaffung.....</b>	<b>10</b>
<b>4.3 Informationsbewertung .....</b>	<b>11</b>
<b>4.4 Informationssynthese und -analyse .....</b>	<b>12</b>
4.4.1 Meta-Analyse .....	12
4.4.2 Sensitivitätsanalyse .....	12
4.4.3 Subgruppenanalyse.....	13
<b>5 Literaturverzeichnis.....</b>	<b>15</b>

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
EMA	European Medicines Agency
ESH	European Society of Hypertension
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GKV-WSG	Gesetz zur Stärkung des Wettbewerbs in der gesetzlichen Krankenversicherung
HTA	Health Technology Assessment
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
KHK	koronare Herzkrankheit
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
RCT	Randomised Controlled Trial
RR	Blutdruck, gemessen nach der Methode von Riva Rocchi

## 1 Hintergrund

Seit den 1990er-Jahren sinkt in Deutschland die Sterblichkeit an kardiovaskulären Erkrankungen in den meisten Altersgruppen [1]. Dennoch sind Herz-Kreislauf-Erkrankungen nach wie vor eine der wichtigsten Ursachen für vorzeitige Todesfälle unter 70 Jahren [2] und ihre chronischen Verlaufsformen verursachen eine erhebliche Morbidität. 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 %) [3,4]. Mehr als 90 % dieser Patienten haben dabei eine essentielle Hypertonie. Eine essentielle Hypertonie wird diagnostiziert, wenn bei mindestens 2 Gelegenheitsblutdruckmessungen an 2 unterschiedlichen Tagen Blutdruckwerte von  $\geq 140$  mm Hg systolisch *und / oder*  $\geq 90$  mm Hg diastolisch ohne bekannte organische Ursache vorliegen [5,6].

Für die blutdrucksenkende Behandlung stehen im Wesentlichen verschiedene nichtmedikamentöse Behandlungsstrategien sowie direkt blutdrucksenkende Wirkstoffe, sogenannte 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 [7]. Prospektive randomisierte Vergleichsstudien haben wiederholt gezeigt, dass trotz weitgehend vergleichbarer Blutdrucksenkung antihypertensive Wirkstoffe verschiedene Effekte auf die Morbidität und Mortalität haben können [8-13]. Einige Antihypertensiva mussten sogar wegen schwerwiegender Nebenwirkungen oder Interaktionen vom Markt genommen werden [14,15] oder werden nicht mehr als Therapeutika der ersten Wahl angesehen [8]. Daher reicht für die optimale therapeutische Entscheidung der alleinige Nachweis der Blutdruckreduktion nicht aus. Zur Beurteilung des patientenrelevanten Nutzens muss zumindest für jede Wirkstoffgruppe (und optimalerweise für jeden einzelnen Wirkstoff) der positive Effekt hinsichtlich der Reduktion der Mortalität oder Morbidität gezeigt werden, der vor allem die Bluthochdruckfolgen wie Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Schlaganfall und Nierenversagen einschließt. Da der Nutzen bestimmter antihypertensiver Wirkstoffgruppen gut belegt ist, ist für die praktische klinische Entscheidung nicht relevant, wie die Antihypertensiva im Vergleich zu Placebo oder zu keiner Behandlung wirken, sondern ob sie besser oder schlechter als oder gleich gut wie bereits ausreichend untersuchte Antihypertensiva, wie z. B. die Thiaziddiuretika, die oben genannten Folgen der Hypertonie beeinflussen [8-13]. Es ist also bei der Nutzenbewertung der von führenden nationalen und internationalen Fachgesellschaften empfohlenen Medikamente der ersten Wahl [5,6,16,17] 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.

Die Therapie der ersten Wahl kann mit einer Monotherapie oder von Anfang an als Kombinationsbehandlung eingeleitet werden. Das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) 2006 [18] empfiehlt initial eine Monotherapie und eine stufenweise Erweiterung der antihypertensiven Medikation bis zum Erreichen des Blutdruckzielwertes. Die European Society of Hypertension (ESH) [6] und auch die Deutsche Hochdruckliga [19] empfiehlt in ihren Leitlinien in Abhängigkeit vom Ausgangsblutdruck, sowohl mit einer Monotherapie als auch mit einer niedrig dosierten Kombination zu beginnen. Wie z. B. aus der ALLHAT-Studie [13] bei Patienten mit Hypertonie Grad 1 und 2 (Blutdruck: < 180/110 mm Hg) ersichtlich ist, reicht bei ca. 40 % der Patienten nach 5 Jahren eine Monotherapie zur Kontrolle des Bluthochdrucks aus. Deshalb erscheint es durchaus sinnvoll, mit einer Monotherapie zu beginnen und erst nachfolgend im Bedarfsfall eine Kombinationstherapie einzuleiten. Aus den Studien, die in diesem Bericht zur Beantwortung der gegebenen Fragestellung herangezogen werden, kann jedoch keine Aussage hinsichtlich möglicher Präferenzen für eine Mono- oder Kombinationstherapie als Therapie der ersten Wahl abgeleitet werden.

## 2 Ziele der Untersuchung

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist

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

In diesem Bericht soll dabei der Zusatznutzen dieser Wirkstoffe beschrieben werden, also der positive zusätzliche patientenrelevante Effekt, der sich aus dem Vergleich von belegterweise nützlichen Interventionen ergibt.

Die vorliegende Untersuchung soll die für den Versorgungsalltag wichtige Frage beantworten, inwieweit der Nutzen einer medikamentösen Blutdrucksenkung von der Wahl des ersten Wirkstoffes in der jeweiligen Entscheidungssituation abhängt. „Therapie der ersten Wahl“ bedeutet, dass die Therapie primär mit jener Wirkstoffgruppe durchgeführt werden sollte, für die in einer vergleichenden Nutzenbewertung der größte patientenrelevante Nutzen gezeigt wird. Die Therapie der ersten Wahl bezieht sich somit nicht notwendigerweise auf eine erstmalige pharmakologische antihypertensive Therapie. In dieser Hinsicht ist es auch nicht von Relevanz, ob die Ergebnisse der Nutzenbewertung gängigen Therapieschemata entsprechen.

Ziel dieses Berichts ist es, die Effekte einzelner Wirkstoffgruppen zu untersuchen, die daher am Anfang eines Therapieschemas stehen sollen, wobei später eine Ergänzung, Erweiterung und Änderung der Therapie möglich ist. Die Beantwortung der Frage nach Kombinationstherapien verschiedener Wirkstoffgruppen ist dagegen nicht Ziel dieser Untersuchung. Weiter ist es nicht Ziel dieses Berichts, eine Aussage hinsichtlich möglicher Präferenzen für eine Mono- oder Kombinationstherapie als Therapie der ersten Wahl zu treffen.



### **3 Projektablauf**

#### **3.1 Verlauf des Projekts**

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.02.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der vergleichenden Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als initiale Monotherapiestrategie bei Patienten mit essentieller Hypertonie beauftragt. Die Auftragskonkretisierung erfolgte mit dem G-BA am 22.02.2005.

Der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 24.08.2005 wurde am 01.09.2005 im Internet veröffentlicht und um zwei Amendments ergänzt [20,21]. Am 21.02.2007 wurde der Vorbericht in der Version 1.0 im Internet veröffentlicht. Zum Vorbericht konnten bis zum 21.03.2007 Stellungnahmen eingereicht werden. Dies betraf auch die methodischen Aspekte des Berichts. Die wissenschaftliche mündliche Erörterung zum Vorbericht A05-09 in der Version 1.0, die am 05.06.2007 durchgeführt wurde, war in einen Abschnitt zum methodischen Teil und einen Abschnitt zu den Ergebnissen unterteilt.

Während der Auftragsbearbeitung wurden mit Wirkung vom 19.12.2006 die allgemeinen Institutsmethoden dahingehend geändert, dass regelhaft eine Anhörung nicht nur zum Vorbericht, sondern auch zu Berichtsplänen durchgeführt wird. Dieses Vorgehen ist mit Wirkung vom 01.04.2007 durch das Gesetz zur Stärkung des Wettbewerbs in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-WSG) gesetzlich festgeschrieben worden. Hieraus leitete sich die Notwendigkeit der Festlegung von Übergangsbestimmungen von laufenden Projekten ab, deren Berichtsplan vor dem 19.12.2006 veröffentlicht wurde. Der Bericht A05-09 gehört zu diesen Übergangsjahren. Für den Bericht A05-09 wurde das Stellungnahmeverfahren zum Vorbericht in der Version 1.0 daher als Stellungnahmeverfahren zum Berichtsplan A05-09 in der Version 1.0 gewertet.

Insgesamt wurden 35 den formalen Anforderungen genügende Stellungnahmen abgegeben. Die Stellungnahmen und die Dokumentation der Erörterung sind in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“) im Internet veröffentlicht. Aufgrund der Stellungnahmen kam es zu einer Änderung des Berichtsplans (Version wie im Vorbericht 1.0 dargestellt). Die vorliegende Version 2.0 des Berichtsplans ist die zum Zeitpunkt der Veröffentlichung aktuelle Version. Sie beinhaltet auch die Änderungen, die sich durch die Stellungnahmen ergeben haben.

Die vorläufige Bewertung des IQWiG wird in einem Vorbericht in der Version 2.0 veröffentlicht. Der Vorbericht 2.0 wird zusätzlich einem externen Review unterzogen. Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts 2.0 erfolgt eine Anhörung zum Vorbericht 2.0 mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u. a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen können. Relevante Informationen aus der Anhörung können in die Nutzenbewertung einfließen. Gegebenenfalls wird eine wissenschaftliche

mündliche Erörterung zur Klärung unklarer Aspekte aus den schriftlichen Stellungnahmen durchgeführt.

Nach der wissenschaftlichen Erörterung des Vorberichtes 2.0 wird das IQWiG einen Abschlussbericht erstellen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später im Internet veröffentlicht.

### **3.2 Dokumentation der Änderungen des Berichtsplans**

Durch das Stellungnahmeverfahren zum methodischen Teil des Vorberichtes 1.0 (Berichtsplan) haben sich folgende Änderungen am Berichtsplan ergeben:

- Es wurde eine differenziertere Darstellung des Hintergrunds hinsichtlich der Marktücknahme von Antihypertensiva (Kapitel 1) vorgenommen.
- Ergänzende Erläuterungen zur Fragestellung und Zielsetzung wurden eingefügt (Kapitel 2).
- Im Abschnitt „Intervention und Vergleichsbehandlung“ (Abschnitt 4.1.2) wurden ergänzende Absätze zum Zulassungsstatus, Eskalationsschema und zu Überkreuztherapien eingefügt.
- Die Zielgröße „terminale Niereninsuffizienz“ wurde konkretisiert (Abschnitt 4.1.3). Es wurde weiter eine Erläuterung eingefügt, warum Proteinurie bzw. Albuminurie nicht als valider Surrogatparameter für die Zielparame ter „Progression der Niereninsuffizienz“ bzw. „Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz und Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie“ betrachtet wird (Abschnitt 4.1.3).
- Ergänzende Erläuterungen zur wirkstoffgruppenbezogenen Darstellung wurden im Abschnitt „Informationssynthese und -analyse“ (Abschnitt 4.4) eingefügt.
- Der Abschnitt „Sensitivitätsanalyse“ (Abschnitt 4.4.2) wurde um eine Beschreibung des Umgangs mit indirekten Vergleichen und Meta-Regressionsanalysen sowie den Einbezug der Art der Endpunkterhebung in die Sensitivitätsanalysen ergänzt.
- Der Abschnitt „Subgruppenanalysen“ (Abschnitt 4.4.3) wurde erweitert.
- Der Zeitplan wurde herausgenommen. Der aktuelle projektspezifische Zeitplan wird auf den Internetseiten des IQWiG veröffentlicht werden.

## 4 Methoden

### 4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

#### 4.1.1 Population

In die Nutzenbewertung eingeschlossen werden Studien mit Patienten (Alter bei Studienbeginn  $\geq 18$  Jahre) mit essentieller (primärer) arterieller Hypertonie, also mit dauerhaft erhöhten Blutdruckwerten, definiert als mehrfach und an verschiedenen Tagen erhöhter systolischer Blutdruck  $\geq 140$  mm Hg und / oder diastolischer Blutdruck  $\geq 90$  mm Hg [5] ohne bekannte organische Ursache, oder Patienten, die bereits vor Studienbeginn eine medikamentöse antihypertensive Therapie wegen essentieller Hypertonie erhielten. Bei Selbstmessung oder 24-Stunden-Blutdruck-Monitoring (RR-Monitoring) gelten die von der ESH 2003 definierten niedrigeren diagnostischen Grenzwerte (Selbstmessung: systolischer Blutdruck  $\geq 135$  mm Hg und / oder diastolischer Blutdruck  $\geq 85$  mm Hg; 24-Stunden-RR-Monitoring: systolischer Blutdruck  $\geq 125$  mm Hg und / oder diastolischer Blutdruck  $\geq 80$  mm Hg) [6].

#### 4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Es werden Studien mit in Deutschland zugelassenen Wirkstoffen eingeschlossen, unabhängig davon, ob diese als Monosubstanzen oder als Kombinationspräparate zugelassen sind. Maßgeblich ist, dass die untersuchten Substanzen in Deutschland zugelassen sind. Weiter werden Studien mit den in der Nutzenbewertung betrachteten Wirkstoffen unabhängig von der verwendeten Galenik oder Dosis eingeschlossen.

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 Prüfintervention mit weiteren antihypertensiven Medikamenten im Sinne einer Eskalationstherapie muss diese zusätzliche medikamentöse blutdrucksenkende Therapie auch Bestandteil der Vergleichsbehandlung sein.

Studien mit prospektiv im Studienprotokoll geplanter Überkreuzeskalation der in der Studie primär untersuchten Wirkstoffgruppen werden eingeschlossen, sofern die Therapie mit einer Monotherapie begonnen wurde.

Es werden Studien mit **a priori** ungleich geplanten Eskalationsschemata der Therapien ausgeschlossen, da sie keinen zuverlässigen Vergleich der Effekte der Initialtherapie in den

jeweiligen Studienarmen erlauben. Dies gilt allerdings nicht, wenn dies nachweislich auf maximal 5 % der Patienten der ungleich geplanten Gruppe zutrifft.

### 4.1.3 Zielgrößen

Für die Untersuchung werden folgende Zielgrößen verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

- Gesamtmortalität
- kardiale Morbidität und Mortalität
- zerebrale Morbidität und Mortalität
- gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität
- terminale Niereninsuffizienz (Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie: Dialyse- oder Nierentransplantation)
- Krankenhausaufenthalte, generell
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens) und Therapiezufriedenheit
- sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Um einerseits die Übersichtlichkeit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu bewahren und andererseits unter Berücksichtigung der Patientenrelevanz werden folgende Endpunkte ausführlich erfasst, metaanalytisch betrachtet und interpretiert:

- Gesamtmortalität
- Myokardinfarkt, tödlich, nicht tödlich
- Insult, tödlich, nicht tödlich
- Gesamtrate der Herzinsuffizienz
- Gesamtrate der kombinierten kardiovaskulären Endpunkte

Die Auswahl der genannten Endpunkte begründet sich darin, dass für die 4 erstgenannten eine weitgehend uniforme Definition und damit Vergleichbarkeit über sämtliche Studien hinweg zu erwarten ist. Dieses Vorgehen lehnt sich an die Vorgehensweise von NICE [18] an.

Um die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität in ihrer Gesamtheit abzubilden, wird zusätzlich ein kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulären Ereignissen betrachtet.

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 [8-13].

Als Surrogatparameter für den Endpunkt „Notwendigkeit einer Dialyse- oder Nierentransplantationstherapie“ wird die Änderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) oder des Serumkreatinins, wenn diese über einen ausreichend langen Zeitraum [22] dokumentiert ist, betrachtet. Aufgrund der hohen Variabilität der GFR-Messungen und aufgrund der Tatsache, dass innerhalb der ersten Monate nach Beginn einer Intervention die Änderung nicht repräsentativ für den Langzeiteffekt ist, muss die Änderung der GFR über die Zeit detailliert mit mehrfacher Messung dargestellt sein [23]. Weiter werden die Verdoppelung des Serumkreatinins und die Reduktion der GFR um 50 % über einen Beobachtungszeitraum von mindestens 2 Jahren akzeptiert.

Zur Bestimmung der GFR ist sowohl eine Berechnung mittels der Cockcroft- oder der Modification-of-Diet-in-Renal-Disease-Formel (MDRD) als auch eine Messung (24-h-Kreatinin clearance oder mittels exogener Substanzen) zulässig.

Die Proteinurie bzw. Albuminurie wird zum aktuellen Zeitpunkt nicht als valider Surrogatparameter für die Progression der Niereninsuffizienz bzw. die terminale Niereninsuffizienz angesehen [23].

#### **4.1.4 Studientypen**

Randomisierte kontrollierte 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. Es ist nicht wahrscheinlich, dass aus nicht randomisierten Studien der zu erwartende, maximal relativ kleine Unterschied zwischen den Wirkstoffgruppen zuverlässig abgeleitet werden kann.

Für alle unter 4.1.3 genannten Therapieziele und alle unter 4.1.2 genannten Interventionen ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

In den zu erstellenden Bericht werden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.

#### 4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

Die vorliegende Untersuchung soll die für den Versorgungsalltag wichtige Frage beantworten, inwieweit der Nutzen des Beginns oder des Neubeginns bei Umstellung einer medikamentösen Blutdrucksenkung von der Wahl des ersten Wirkstoffs abhängt. Bezüglich Morbidität und Mortalität sind insbesondere Studien mit ausreichender Patientenzahl und Studiendauer relevant. Es sollen daher nur Studien mit einer Mindestbeobachtungszeit von 1 Jahr und einer Mindestpatientenzahl von 500 Patienten je Untersuchungsgruppe oder 1000 Patientenjahren je Untersuchungsgruppe berücksichtigt werden.

#### 4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung werden alle Studien einbezogen, die

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

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Patienten mit dauerhafter Erhöhung der Blutdruckwerte wie unter 4.1.1 definiert
E2	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 Interventions- und Kontrollgruppe). Kombination mit anderen Antihypertensiva wie unter 4.1.2 definiert
E3	Angaben zu Zielgrößen, die sich aus den in Abschnitt 4.1.3 formulierten Therapiezielen ableiten lassen
E4	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
E5	Mindestens 500 Patienten oder 1000 Patientenjahre pro Untersuchungsgruppe
E6	Mindestbeobachtungszeit 1 Jahr
E7	Patientenalter $\geq$ 18 Jahre
E8	Publikationssprache Deutsch, Englisch, Französisch, Italienisch, Niederländisch, Portugiesisch oder Spanisch

<b>Ausschlusskriterien</b>	
A1	Studie bei Patienten mit sekundärer Hypertonie (Bluthochdruck mit bekannter organischer Ursache)
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Abstractpublikationen ohne Volltext <sup>a</sup>
A4	Studien mit Schwangeren
a: Als Volltextpublikation 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 [24] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

## 4.2 Informationsbeschaffung

Die Suche nach relevanten Studien wird in folgenden Quellen durchgeführt:

<b>Quelle</b>	<b>Kommentar</b>
Bibliografische Datenbanken	Suche in folgenden Datenbanken: <ul style="list-style-type: none"> <li>▪ CENTRAL</li> <li>▪ EMBASE</li> <li>▪ MEDLINE</li> </ul>
Unterlagen des G-BA	▪ Es wurden keine Unterlagen durch den G-BA übermittelt
Sonstiges	<ul style="list-style-type: none"> <li>▪ Suche in den Literaturverzeichnissen relevanter systematischer Übersichten und Health-Technology-Assessment-Berichten (HTA)</li> <li>▪ Datenbestand der Cochrane Hypertension Review Group</li> <li>▪ Ggf. Kontaktaufnahme mit Sachverständigen / Experten / Fachgesellschaften</li> <li>▪ Ggf. Kontaktaufnahme mit Autoren einzelner Publikationen, z. B. zur Frage nach nicht publizierten Teilaspekten</li> </ul>

### 4.3 Informationsbewertung

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgt anhand der zur Verfügung stehenden Informationen und hängt damit stark von der Qualität der jeweiligen Publikation und weiterer Informationsquellen ab.

Die Bewertung erfolgt in 3 Schritten:

- Extraktion der Daten
- Bewertung der Datenkonsistenz innerhalb der Publikation und zwischen den Informationsquellen (z. B. Hauptpublikation und Angaben in weiteren Publikationen)
- Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

#### Datenextraktion

Die Dokumentation der Studiencharakteristika und -ergebnisse sowie deren Bewertung erfolgen anhand von standardisierten Dokumentationsbögen. Ein Reviewer führt die Datenextraktion unter Verwendung des Extraktionsbogens durch. Ein zweiter Reviewer überprüft die Extraktion. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung werden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

#### Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

Abschließend wird unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte die Bewertung der Studien- und Publikationsqualität global, mittels eines 4 Ausprägungen umfassenden Merkmals („biometrische Qualität“), durchgeführt. Mögliche Ausprägungen sind:

- keine erkennbaren Mängel
- leichte Mängel
- grobe Mängel
- unklar

Die Ausprägungen werden vorab wie folgt definiert: „Leichte Mängel“ liegen dann vor, wenn davon ausgegangen wird, dass deren Behebung die Ergebnisse und damit die Gesamtaussage der Studie nicht wesentlich beeinflussen wird. Bei „grobe Mängel“ wäre die Gesamtaussage grundsätzlich in Frage zu stellen, wenn die Mängel behoben würden.

Da die Bewertung der Studienqualität unmittelbar durch die Qualität und Konsistenz der zur Verfügung stehenden Informationen beeinflusst wird, ist die Angabe „grobe Mängel“ nicht



zwangsläufig eine Beschreibung der Qualität der Studie selber, sondern ggf. auch durch die Qualität der Publikation bedingt.

#### **4.4 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.

Für diese Nutzenbewertung wird ein Klasseneffekt für die jeweiligen Wirkstoffe einer Wirkstoffgruppe angenommen, solange aus den vorliegenden Ergebnissen keine klare Evidenz, die dieser Annahme widerspricht, vorhanden ist. Es werden daher gemeinsame Analysen für Wirkstoffgruppen durchgeführt. Zusätzlich wird beim Vorliegen bedeutsamer Heterogenität die Bewertung innerhalb einer Wirkstoffgruppe differenziert nach Wirkstoffen vorgenommen. Es wird darüber hinaus aufgeführt, für welche Wirkstoffe Studien zu ihren Effekten auf Morbidität und Mortalität vorliegen.

##### **4.4.1 Meta-Analyse**

Sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erscheinen lässt, erfolgen quantitative Zusammenfassungen der Einzelergebnisse mit Hilfe von Meta-Analysen gemäß den Methoden des IQWiG.

Für die statistische Auswertung werden primär die Ergebnisse aus Intention-to-Treat- (ITT) Analysen, wie sie in den Publikationen beschrieben werden, verwendet.

Für die primäre Analyse wird ein Modell mit festen Effekten verwendet. Bei Hinweisen auf eine mögliche Heterogenität der Einzelstudienergebnisse ( $I^2 > 0$ ) werden zusätzlich Modelle mit zufälligen Effekten gerechnet und diese Ergebnisse präsentiert.

##### **4.4.2 Sensitivitätsanalyse**

Sensitivitätsanalysen sind insbesondere geplant für

- die biometrische Qualitätsbewertung,
- sofern möglich, die in den Publikationen beschriebenen Per-Protokoll-Auswertungen (versus ITT-Auswertungen),
- die Art der Endpunkterhebung (primärer / sekundärer Endpunkt), sowie
- ein (statistisches) Modell mit festen Effekten (versus ein Modell mit zufälligen Effekten), falls eine Meta-Analyse vorgenommen wird.

### **Indirekte Vergleiche (Netzwerk-Meta-Analysen)**

Für den Vorbericht 2.0 – soweit sinnvoll und durchführbar – werden indirekte Vergleiche als ergänzende Datenanalyse zusätzlich zu den direkten Vergleichen auf die Daten der in den Bericht eingeschlossenen Studien angewandt. Die Ergebnisse werden ergänzend in der Diskussion aufgeführt, um mögliche Aspekte, die den direkten Vergleichen nicht zu entnehmen sind, explorativ darzustellen.

### **Meta-Regressionsanalyse**

Für den Vorbericht 2.0 wird als ergänzende Datenanalyse eine Meta-Regressionsanalyse nach Nixon [25] – soweit sinnvoll und durchführbar – angewandt. Dieses Verfahren stellt eine Erweiterung der Netzwerk-Meta-Analyse nach Lumley [26] dar, die auch die Berücksichtigung von Kovariablen (wie z. B. Blutdruckunterschieden) erlaubt. Auch diese Ergebnisse werden ergänzend in der Diskussion aufgeführt, um mögliche Aspekte, die den Ergebnissen der Analysen ohne Berücksichtigung von Kovariablen nicht zu entnehmen sind, explorativ darzustellen.

#### **4.4.3 Subgruppenanalyse**

Subgruppenanalysen sind – soweit durchführbar – für die folgenden Merkmale vorgesehen:

- Geschlecht
- Alter
- Begleiterkrankungen (z. B. koronare Herzkrankheit (KHK), Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz)
- Ethnische Zugehörigkeit
- Sozioökonomischer Status
- Vergleichsbehandlungen (Diuretika, Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten, Angiotensin-II Antagonisten)
- Bluthochdruckdefinitionen zu Studienbeginn (z. B.  $\geq 160/95$  mm Hg oder  $\geq 140/90$  mm Hg)
- Blutdruckzielvorgaben (z. B.  $< 140/90$  mm Hg oder  $< 150/85$  mm Hg)
- Isolierte Erhöhung des systolischen oder des diastolischen Blutdrucks.
- Zusätzliche blutdrucksenkende Therapie

- therapienaive und vorbehandelte Patienten

Falls bei einer durchgeführten Meta-Analyse eine bedeutsame Heterogenität beobachtet wird ( $I^2$ -Wert  $> 50\%$  [27] bzw.  $p < 0,2$  bei einem statistischen Interaktionstest [28]), kann eine Subgruppenanalyse für möglicherweise die Heterogenität erzeugende Merkmale sinnvoll sein.

## 5 Literaturverzeichnis

1. Robert Koch-Institut. Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin; 2006.
2. Statistisches Bundesamt Deutschland. Lebensjahre, verlorene, durch Tod unter 65/70 Jahren (ab 1998). Gesundheitsberichterstattung des Bundes [online]. Letztes Update 1998 [Zugriff am: 30 Jan. 2007];  
gelesen unter: [www.gbe-bund.de](http://www.gbe-bund.de).
3. Thamm M. Blutdruck in Deutschland - Zustandsbeschreibung und Trends. Das Gesundheitswesen 1999; 61(Sonderheft): S90-S93.
4. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. JAMA 2003; 289(18): 2363-2369.
5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr. 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(19): 2560-2572.
6. European Society of Hypertension, European Society of Cardiology. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21(6): 1011-1053.
7. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: A network meta-analysis. JAMA 2003; 289(19): 2534-2544.
8. 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(15): 1967-1975.
9. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U 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(9311): 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. Lancet 2000; 356(9246): 1955-1964.
11. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, Applegate WB, Williamson JD, Cavazzini C 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(9246): 1949-1954.

12. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. JAMA 1997; 277(9): 739-745.
13. The ALLHAT Officers and Coordinators for the 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(23): 2981-2997.
14. Food and Drug Administration. Roche laboratories announces withdrawal of posicor from the market [online]. Letztes Update 08 June 1998 [Zugriff am: 3 Aug. 2005]; gelesen unter: <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS00876.html>.
15. Katzek J. Anforderungen an ein System zur Evaluierung potentieller Langzeitschäden durch den Einsatz gentechnischer Methoden in der Nahrungsmittelherstellung und -Verarbeitung. Vom Fachbereich Chemie der Technischen Universität Darmstadt zur Erlangung des akademischen Grades eines Doctor rerum naturalium [Dr. rer. nat.] genehmigte Dissertation [online]. Letztes Update 2000 [Zugriff am: 20 July 2007]; gelesen unter: <http://elib.tu-darmstadt.de/diss/000061/katzek.pdf>.
16. Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes e.V.(Deutsche Hochdruckliga). Medikamentöse Therapie. Leitlinien für die Prävention, Erkennung, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie. Düsseldorf: AWMF online; 2003.
17. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): Summary. BMJ 2004; 328(7440): 634-640.
18. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension. Management of hypertension in adults in primary care: partial update [online]. Letztes Update 2006 [Zugriff am: 29 Nov. 2006]; gelesen unter: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=CG34>.
19. Deutsche Hochdruckliga, Deutsche Hypertonie Gesellschaft. Leitlinien zu Diagnostik und Behandlung der arteriellen Hypertonie. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2005; 34(11): 481-498.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Amendment zum Berichtsplan „Vergleichenden Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffe als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie.“. Köln: IQWiG; 2006.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Amendment 2 zum Berichtsplan „Vergleichenden Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffe als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie.“. Köln: IQWiG; 2006.

22. Toto R, Mitchell H, Smith R, Lee H, McIntire D, Pettinger W. "Strict" blood pressure control and progression of renal disease in hypertensive nephrosclerosis. *Kidney International* 1995; 48(3): 851-859.
23. Stevens LA, Greene T, Levey AS. Surrogate end points for clinical trials of kidney disease progression. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006; 1(4): 874-884.
24. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: Explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001; 134(8): 663-694.
25. Nixon RM, Bansback N, Brennan A. Using mixed treatment comparisons and meta-regression to perform indirect comparisons to estimate the efficacy of biologic treatments in rheumatoid arthritis. *Stat Med* 2007; 26(6): 1237-1254.
26. Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med* 2002; 21(16): 2313-2324.
27. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
28. Koch A, Ziegler S. Metaanalyse als Werkzeug zum Erkenntnisgewinn. *Med Klin (Munich)* 2000; 95(2): 109-116.