

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

**Dokumentation und Würdigung der
Stellungnahmen zum Berichtsplan 1.0**

Auftrag A05-09
Version 1.0
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

Diese Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum methodischen Teil des Vorberichts 1.0 (Berichtsplan) „A05-09: Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie“ wird gleichzeitig mit dem Berichtsplan Version 2.0 veröffentlicht. Der Berichtsplan Version 2.0 zum Projekt A05-09: „Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie“ ist publiziert unter www.iqwig.de.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	v
1 Dokumentation des Stellungnahmeprozesses	1
2 Würdigung der Stellungnahmen.....	2
2.1 Hintergrund	2
2.2 Ziele der Untersuchung	2
2.2.1 Therapie der ersten Wahl	2
2.2.2 Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen.....	3
2.3 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung	3
2.3.1 Population.....	3
2.3.2 Intervention und Vergleichsbehandlung	4
2.3.3 Zielgrößen	5
2.3.4 Studientypen.....	9
2.3.5 Sonstige Studiencharakteristika	14
2.4 Informationsbeschaffung.....	14
2.5 Informationsbewertung	15
2.5.1 Gewichtung primärer und sekundärer Endpunkte.....	15
2.5.2 Vorbehandlung der Studienpatienten	15
2.6 Informationssynthese und -analyse	16
2.6.1 Indirekte Vergleiche (Netzwerk-Meta-Analysen).....	16
2.6.2 Meta-Regressionsanalyse	16
3 Literatur.....	17
4 Dokumentation der Stellungnahmen.....	22
4.1 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden	22
4.2 Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Vereinigungen	30
4.2.1 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft.....	31
4.2.2 AstraZeneca GmbH.....	39
4.2.3 Bayer Vital GmbH	50
4.2.4 Berlin-Chemie AG	60
4.2.5 Boehringer Ingelheim.....	66
4.2.6 Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA.....	100
4.2.7 Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.....	109

4.2.8	Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin.....	118
4.2.9	Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie	121
4.2.10	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie	124
4.2.11	Deutsche Hochdruckliga	126
4.2.12	Deutsche Hochdruckliga	132
4.2.13	Deutsche Hochdruckliga	139
4.2.14	Deutsche Hochdruckliga	145
4.2.15	Deutsche Hochdruckliga	156
4.2.16	Deutsche Hochdruckliga	160
4.2.17	Deutsche Krankenhaus Gesellschaft	170
4.2.18	Deutscher Diabetiker Bund	174
4.2.19	Merck Pharma	177
4.2.20	MSD-Sharp & Dohme GmbH.....	188
4.2.21	Novartis	198
4.2.22	Pfizer Pharma GmbH	209
4.2.23	sanofi-aventis Deutschland GmbH.....	220
4.2.24	Selbsthilfe-Initiative HFI e.V.....	231
4.2.25	Solvay Arzneimittel GmbH.....	234
4.2.26	Takeda Pharma GmbH	238
4.2.27	Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	249
4.2.28	Verband Klinische Pharmakologie in Deutschland e.V.....	261
4.3	Stellungnahmen von Einzelpersonen.....	264
4.3.1	PD Dr. Peter Bramlage.....	265
4.3.2	Prof. Dr. med. Reinhard Griebenow	274
4.3.3	Prof. Dr. Hans Janka	282
4.3.4	Alfred Müller.....	286
4.3.5	PD Dr. med. Dieter Paar.....	292
4.3.6	Prof. Dr. H-M. Steffen Prof. Dr. med. R. Griebenow Prof. Dr. W. Lehmacher	298
5	Dokumentation der wissenschaftlichen, mündlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und stenografisches Protokoll.....	302

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
ANBP-2	Second Australian National Blood Pressure Study
AT-II-Antagonisten	Angiotensin-II-Antagonisten
ASCOT-BPLA	The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
EMA	European Medicines Agency
FDA	Food and Drug Administration
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
GKV-WSG	Gesetz zur Stärkung des Wettbewerbs in der gesetzlichen Krankenversicherung
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ISH	International Society of Hypertension
JNC VII	Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report
KHK	koronare Herzkrankheit
LIFE	The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
MDRD	Modification of Diet in Renal Disease
RCT	Randomised Controlled Trial
SBD	systolischer Blutdruck
TIA	transitorische ischämische Attacke
WHO	World Health Organization

1 Dokumentation des Stellungnahmeprozesses

Der Berichtsplan in der Version 1.0 vom 24.08.2005 wurde am 01.09.2005 im Internet veröffentlicht und um zwei Amendments ergänzt [1,2]. 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 Übergangprojekten. 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. Aufgrund der Stellungnahmen kam es zu einer Änderung des Berichtsplans (Version wie im Vorbericht 1.0 dargestellt). Die Änderungen wurden im Berichtsplan in der Version 2.0 veröffentlicht.

2 Würdigung der Stellungnahmen

2.1 Hintergrund

Der Abschnitt zur Marktrücknahme verschiedener Antihypertensiva aufgrund schwerwiegender Nebenwirkungen sei nicht richtig dargestellt worden, wurde in einer Stellungnahme angemerkt. Diese Anmerkung wurde aufgegriffen und der Hintergrund im Berichtsplan 2.0 entsprechend differenzierter dargestellt und mit weiterer Literatur belegt:

„Einige Antihypertensiva mussten sogar wegen schwerwiegender Nebenwirkungen oder Interaktionen vom Markt genommen werden [3,4] oder werden nicht mehr als Therapeutika der ersten Wahl angesehen [5].“

2.2 Ziele der Untersuchung

2.2.1 Therapie der ersten Wahl

Aus mehreren Stellungnahmen war ersichtlich, dass die Ziele des Auftrags nicht immer eindeutig und klar zu verstehen waren. Dies betraf in erster Linie die Begriffsbestimmung der Therapie der ersten Wahl, und zwar, ob darunter eine initiale Mono- oder Kombinationstherapie verstanden wird und ob damit lediglich die Therapie bisher unbehandelter Patienten mit essentieller Hypertonie gemeint ist. Im Berichtsplan 2.0 werden aufgrund der wissenschaftlichen Erörterung die Ziele des Auftrags im Kapitel 2 folgendermaßen konkretisiert:

„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.“

2.2.2 Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen

Für die Bewertung wurde in mehreren Stellungnahmen eine stärkere Differenzierung zwischen Wirkstoffen und Wirkstoffgruppen gefordert. Es wurde, besonders bei großer pharmakologischer Heterogenität wie z. B. bei Diuretika oder Kalziumantagonisten, als problematisch angesehen, dass die Wirksamkeit von Einzelsubstanzen in den Ergebnissen in der Regel auch auf die gesamte pharmakologische Substanzgruppe übertragen werde.

Es wurde angeführt, dass in Studien in den verschiedenen Wirkstoffklassen bislang nicht die gleiche Blutdrucksenkung erreicht worden sei. Daher sei anzunehmen, dass die beobachteten Substanzklassenunterschiede auf eine unterschiedliche Blutdrucksenkung zurückzuführen sein könnten. Bislang liege kein Nachweis vor, eine gleiche Blutdrucksenkung vorausgesetzt, dass für Substanzklassen spezifische Effekte auf die Morbidität und Mortalität zu erwarten seien [6]. Weiter wird auf Unterschiede innerhalb der „klassischen“ Wirkstoffklassen hingewiesen, die durch eine Meta-Analyse gezeigt worden seien [7]. So wurde weiter darauf hingewiesen, dass bei Angiotensin-II-Antagonisten die Schlussfolgerungen von Valsartan nicht auf alle anderen Angiotensin-II-Antagonisten übertragen werden dürften. So sei in randomisierten Studien nachgewiesen worden, dass Telmisartan in der blutdrucksenkenden Wirkung Valsartan überlegen sei [8]. Weiter wurde angemerkt, dass die Dosisäquivalenz der einzelnen Substanzen nicht ausreichend berücksichtigt worden sei. Dabei sei bekannt, dass z. B. bei den Diuretika Chlorthalidon 25 mg mindestens so blutdruckwirksam wie Hydrochlorothiazid 50 mg sei [9].

Der Berichtsplan 2.0 wird hinsichtlich der Anmerkungen zu Wirkstoffgruppen in Abschnitt 4.4 „Informationssynthese und -analyse“ folgendermaßen konkretisiert:

„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.“

2.3 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

2.3.1 Population

Definition essentielle Hypertonie

Es wurde angemerkt, dass die von den internationalen Fachgesellschaften für Patienten mit Diabetes mellitus und Nephropathie angegebenen Grenzwerte für eine Intervention (RR > 135 mm Hg) unter jenen der Definition der essentiellen Hypertonie (RR \geq 140/90 mm Hg) liegen.

Hierbei werden die World Health Organization (WHO), die International Society of Hypertension (ISH) [10] und das Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure [11] genannt.

Die Aufgabenstellung des vorliegenden Berichts richtet sich an Patienten, die per definitionem eine essentielle Hypertonie aufweisen, weshalb die gängige, auch von den zitierten internationalen Fachgesellschaften verwendete Definition der essentiellen Hypertonie $RR \geq 140/90$ mm Hg, wie im Berichtsplan genauer aufgeführt, verwendet wird.

2.3.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Zulassungsstatus

In mehreren Stellungnahmen wurde eine Differenzierung nach Zulassungsstatus und Verfügbarkeit in Deutschland der in den Studien untersuchten Wirkstoffe als unerlässlich angesehen. Dabei bezogen sich die Anmerkungen auf Studien, die Wirkstoffe untersuchten, die in Deutschland nicht als Monopräparat, nicht in derselben Galenik, nicht in der selben Anfangsdosierung oder nur als Tiertherapeutikum zugelassen sind. Diese Kommentare führten zu folgender Ergänzung im Abschnitt „Intervention und Vergleichsbehandlung“ (Abschnitt 4.1.2) des Berichtsplans 2.0:

„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.“

Identisches Eskalationsschema

Von mehreren Stellungnehmenden wurde gefordert, dass das Einschlusskriterium eines identischen Eskalationsschemas in den zu vergleichenden Interventionsgruppen aufgehoben werden soll, um bestimmte Studien, wie die ANBP-2-Studie [12] und die ASCOT-BPLA-Studie [13], in die Nutzenbewertung einzuschließen. Ein ergänzender Vorschlag aus den Stellungnahmen war, dass das Eskalationsschema anhand der jeweiligen Studienergebnisse analysiert und ggf. auf einen bestimmten Anteil Patienten, die mit dem Vergleichswirkstoff behandelt wurden, festgelegt werden solle, z. B. $< 5\%$ oder $15\text{--}20\%$, um bestimmte Studien einzuschließen. Weiter wurde von den Stellungnehmenden vorgeschlagen, von den festgelegten Ein- und Ausschlusskriterien abzuweichen, um generell auch Studien in die Bewertung einzuschließen, die in internationalen Leitlinienempfehlungen zitiert werden. Schließlich wurde in einer weiteren Stellungnahme angeregt, Studien mit Überkreuztherapie in der Eskalation zuzulassen, vorausgesetzt, die Überkreuztherapie sei fair erfolgt.

Um den Nutzen von definierten Wirkstoffgruppen fair miteinander vergleichen zu können, benötigt man einen experimentellen Ansatz mit prospektiv festgelegten gleichen Bedingungen in allen zu vergleichenden Interventionsgruppen. Hierzu ist ein identisches Eskalationsschema der antihypertensiven Therapie in den jeweiligen Vergleichsgruppen notwendig.

Der Berichtsplan 2.0 wird im Abschnitt „Intervention und Vergleichsbehandlung“ (Abschnitt 4.1.2) durch folgende 2 Sätze konkretisiert:

„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.“

Studien mit prospektiv geplanter Überkreuzeskalation ermöglichen eine Antwort auf die Frage, welcher Wirkstoff als Therapie der ersten Wahl geeignet ist, sofern mit einer Monotherapie begonnen wurde. Wenn eine Studie Wirkstoff A mit Wirkstoff B vergleicht und im ersten Eskalationsschritt in Gruppe 1 zusätzlich zu Wirkstoff A Wirkstoff B gegeben und in Gruppe 2 zusätzlich zu Wirkstoff B Wirkstoff A gegeben wird, kann eine Aussage dazu getroffen werden, ob es besser ist, mit A oder B zu beginnen.

Deshalb wird der Abschnitt Intervention und Vergleichsbehandlung (Abschnitt 4.1.2) im Berichtsplan 2.0 wie dargestellt angepasst:

„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.“

2.3.3 Zielgrößen

Diabetogenität

Von mehreren Stellungnehmenden wurde gefordert, dass die Diabetogenität als patientenrelevanter Endpunkt und nicht als Surrogat erfasst wird, da auch ein durch eine antihypertensive Therapie vorzeitig ausgelöster Diabetes mellitus prognostisch bedeutsam sei.

Die Diagnose eines Diabetes mellitus wird anhand der Überschreitung einer willkürlich festgelegten Grenze der Blutzuckerkonzentrationen gestellt. Da die prognostische Bedeutung therapeutischer Änderungen der Blutzuckerkonzentration unklar ist, wird die Inzidenz eines Diabetes mellitus unter antihypertensiver Therapie zwar erfasst, aber nicht als patientenrelevanter Endpunkt gewertet. Dagegen sind die in den Studien dargestellten

Behandlung des Diabetes Mellitus sowie das Auftreten von patientenrelevanten Endpunkten wie z. B. Komplikationen des Diabetes mellitus, so wie sie in den Methoden des IQWiG definiert werden, durchaus relevant und werden daher erfasst und interpretiert.

Blutdruck

In mehreren Stellungnahmen wurde darauf verwiesen, dass patientenrelevante Effekte größtenteils durch die unterschiedliche Blutdrucksenkung erklärbar seien und deshalb auch der Blutdruck als valider Surrogatparameter für das Auftreten von patientenrelevanten Endpunkten akzeptiert werden sollte. Als Begründung wird dazu die Guidance des Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP) der European Medicines Agency (EMA) aus dem Jahr 2004 [14] angeführt, woraus hervorgeht, dass die Blutdrucksenkung als primärer Endpunkt für Zulassungsstudien ausreichend sei und die Blutdrucksenkung per se als Surrogatparameter anerkannt werde.

Für die Senkung des Blutdrucks gibt es jedoch Beispiele, die eine positive sowie negative Korrelation mit dem Erleiden von patientenrelevanten Endpunkten zeigen. Die alleinige Blutdruckänderung stellt somit keinen ausreichend gesicherten validen Surrogatparameter dar, der als ausreichender Ersatz für die patientenrelevanten Ereignisse bei der Nutzenbewertung einer medikamentösen Therapie dienen könnte [15]. Als valide können im Berichtsplan deshalb nur solche Surrogatparameter akzeptiert werden, für die gezeigt wurde, dass eine therapeutische Beeinflussung – z. B. die Senkung des Blutdrucks – regelhaft und konsistent mit einer Senkung patientenrelevanter Endpunkte einhergeht.

Weiter wurde in den Stellungnahmen angemerkt, dass die Nichtakzeptanz von Blutdruck als Surrogatparameter im Projekt A05-09 eine Abweichung gegenüber dem Vorgehen im Projekt A05-21A, „Nichtmedikamentöse Maßnahmen zur Behandlung der essentiellen Hypertonie: Gewichtsreduktion“ [16], darstelle. Für den aktuellen Bericht wird davon ausgegangen, dass direkte patientenrelevante Endpunkte verfügbar sind, weshalb für eine Nutzenbewertung die Betrachtung von Surrogatparametern nicht mehr erforderlich ist.

Terminale Niereninsuffizienz

Mehreren Stellungnahmen war zu entnehmen, dass aufgrund der gewählten Einschlusskriterien keine ausreichende Bewertung des Endpunktes „terminale Niereninsuffizienz“ möglich sein könne, da bei vorwiegend nierengesunden Patienten mit essentieller Hypertonie das Auftreten einer terminalen Niereninsuffizienz innerhalb der Beobachtungszeit nur selten zu erwarten sei. Von mehreren Stellungnehmenden wurde auch die Erfassung weiterer Serumkreatinin-abhängiger Parameter und der Proteinurie bzw. Albuminurie als valide Surrogatparameter für das Eintreten einer terminalen Niereninsuffizienz gefordert. Dabei wurde von den Stellungnehmenden auf die Richtlinien zur Zulassung der EMA [14] und auf Interventionsstudien [17,18] verwiesen.

Die Notwendigkeit einer Dialyse- oder Nierentransplantationstherapie stellt einen patientenrelevanten Endpunkt dar. Dies ist unabhängig davon, ob aus den einzuschließenden Studien ausreichende Informationen hierzu zu erwarten sind.

In Würdigung der Beiträge im Rahmen der Stellungnahmen und der Erörterung und nach weiterer Durchsicht der wissenschaftlichen Literatur werden folgende Parameter für den Endpunkt „Notwendigkeit einer Dialyse- oder Nierentransplantationstherapie“ akzeptiert:

Als Surrogatparameter für den Endpunkt „Notwendigkeit einer Dialyse oder Nierentransplantationstherapie“ wird die Änderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) oder des Serumkreatinins betrachtet, wenn diese über einen ausreichend langen Zeitraum [19] dokumentiert wurde. 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 [20]. 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-Kreatininclearance oder mittels exogener Substanzen) zulässig.

Die Änderung „Proteinurie“ oder „Albuminurie“ kann derzeit nicht sicher als valider Surrogatparameter für die Progression der Niereninsuffizienz bzw. für das Erreichen einer terminalen Niereninsuffizienz oder für die Notwendigkeit einer Nierenersatztherapie angesehen werden [20].

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen

In mehreren Stellungnahmen wurde darauf hingewiesen, dass nicht alle unerwünschten Ereignisse mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen gleichzusetzen seien und deshalb eine klare Differenzierung vorgenommen werden sollte.

Ziel des IQWiG-Berichtes ist es, die unerwünschten Arzneimittelwirkungen darzustellen. Da die Kausalität oftmals nicht eindeutig ist, werden in der Regel für diesen Bericht unerwünschte Ereignisse betrachtet. Die relevante Zielgröße für den Bericht bleibt „sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen“.

Therapietreue (Adhärenz)

Das Thema „Therapietreue“ wird im Abschnitt „Studientypen“ (Abschnitt 2.3.4) behandelt.

Vorhofflimmern

In einigen Stellungnahmen wurde angemerkt, dass Vorhofflimmern als patientenrelevante Zielgröße zu betrachten sei, weil bei Patienten mit Vorhofflimmern das Schlaganfall- und das kardiovaskuläre Risiko erhöht seien. Vorhofflimmern wird als Surrogat für Schlaganfälle nicht primär betrachtet. Der Schlaganfall selbst stellt eine patientenrelevante Zielgröße dar und wird unter zerebraler Morbidität und Mortalität berichtet.

Symptomatisches Vorhofflimmern wird, sofern in den eingeschlossenen Studien berichtet, als patientenrelevante Zielgröße bei den Beschwerden berücksichtigt, ggf. hat das Auftreten des symptomatischen Vorhofflimmerns Auswirkungen auf die gesundheitsbezogene Lebensqualität.

Linksventrikuläre Hypertrophie

Linksventrikuläre Hypertrophie (LVH) soll laut einer Stellungnahme als patientenrelevante Zielgröße berücksichtigt werden, da sie neben der koronaren Herzkrankheit (KHK) die häufigste Ursache für Herzinsuffizienz sei. Es wird dazu eine Meta-Analyse angeführt [21], die zeigt, dass die Angiotensin-II-Antagonisten (AT-II-Antagonisten) im Vergleich zu Diuretika und Beta-Blockern Vorteile bezüglich der LVH-Regression aufweisen. Als weiteres Argument wird die LIFE-Studie angeführt, bei der die mit Losartan behandelten Patienten mit einer LVH eine signifikant stärkere LVH-Regression im Vergleich zu Atenolol bei vergleichbarer Blutdrucksenkung zeigten [22].

Die Autoren der Meta-Analyse von Klingbeil [21] kamen zum Schluss, dass unterschiedliche antihypertensive Wirkstoffgruppen unterschiedliche Effekte auf die Regression der LVH haben. Weiter fassten sie zusammen, dass erst nachgewiesen werden muss, ob sich die größere Reduktion der LVH auch in einem besseren klinischen Outcome widerspiegelt.

In der LIFE-Studie wurde trotz der Reduktion der LVH in der Angiotensin-II-Antagonistengruppe kein signifikanter Unterschied in der Herzinsuffizienzrate nachgewiesen [23].

Es handelt sich bei der LVH bis dato nicht um einen validen Surrogatparameter, da aus Interventionsstudien keine eindeutigen Belege für einen plausiblen, starken, konsistenten und gleichgerichteten Zusammenhang zwischen der Änderung des Surrogats und der Änderung des patientenrelevanten Endpunkts vorhanden sind.

Transitorische ischämische Attacke

In den Stellungnahmen wurde angemerkt, dass auch die transitorische ischämische Attacke (TIA) als patientenrelevanter Endpunkt mit aufgenommen werden soll.

Im Berichtsplan werden zerebrale Morbidität und zerebrale Mortalität als Zielgrößen aufgeführt. Da die TIA unter zerebraler Morbidität zu subsumieren ist, wird sie als patientenrelevanter Endpunkt, sofern in den Studien berichtet, berücksichtigt.

Kardiovaskuläre Mortalität

Kardiovaskuläre Mortalität sei nicht mit Gesamtmortalität gleichzusetzen, wurde in den Stellungnahmen angemerkt, und solle demnach berücksichtigt werden.

Bei den im Berichtsplan definierten Zielgrößen finden sich die kardiale, zerebrale und gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Mortalität, sodass an dieser Stelle kein Änderungsbedarf des Berichtsplans besteht.

2.3.4 Studientypen

In einigen Stellungnahmen wurde der ausschließliche Einschluss von randomisierten kontrollierten Studien in die Bewertung hinterfragt. Es ist unbestritten und internationaler Konsens, dass randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) für die Nutzenbewertung einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse liefern. Durch die Randomisierung soll eine Gleichverteilung möglicher Risikofaktoren auf beide Gruppen gewährleistet werden, sodass, sofern in diesen Studien Unterschiede zwischen 2 Therapieoptionen beobachtet werden, diese nicht den Risikofaktoren, sondern in der Regel der entsprechenden Therapieoption zugeordnet werden können. Dieser internationale Standard spiegelt sich auch in verschiedenen Evidenzhierarchien wieder, in denen i. d. R. RCTs bzw. systematische Übersichten von RCTs im Hinblick auf die Bewertung einer medizinischen Intervention mit dem höchsten Evidenzgrad versehen werden. Für die Frage, ob und wann auch andere Studien als RCTs für die Nutzenbewertung einer medizinischen Intervention herangezogen werden, gibt es hingegen keinen internationalen Standard. Als internationaler Standard kann aber angesehen werden, dass der Einschluss von anderen Studien als RCTs fragestellungsbezogen entschieden und begründet werden sollte. In einer Übersicht über Kriterien, die in für das NICE-Institut erstellten HTA-Berichten angewandt wurden, zeigt sich dies deutlich [24]. In der überwiegenden Zahl der Fälle wurden bei der Nutzenbewertung von Arzneimitteln ausschließlich RCTs berücksichtigt, in besonderen Situationen (z. B. Third-Line-Therapie bei refraktärem Non-Hodgkin-Lymphom) wurden auch andere Studienarten einbezogen. Die ausschließliche Einbeziehung von RCTs beschränkte sich dabei nicht nur auf „Effektivitätseindpunkte“, sondern galt auch für die Bewertung der Arzneimittelsicherheit und sonstige Aspekte des Patientennutzens [24].

Als ein Argument gegen eine ausschließliche Betrachtung von RCTs wurde in einigen Stellungnahmen angeführt, dass bestimmte Endpunkte wie Verträglichkeit, Therapiezufriedenheit, Compliance oder Lebensqualität, die den Patientennutzen im Versorgungsalltag abbilden können, in RCTs fehlen oder nur formal auftauchen.

Verträglichkeit

Bezüglich der Verträglichkeit ist anzumerken, dass unerwünschte Ereignisse und damit Aspekte der Verträglichkeit gemäß Good Clinical Practice in jeder Interventionsstudie und damit auch in jeder RCT erhoben werden müssen [25]. Ungeeignet für die Beantwortung der Fragestellung des Berichts, die vergleichende Bewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen, sind jedoch die Fachinformationen der einzelnen Präparate. Dies wurde auch in der wissenschaftlichen Erörterung zum Berichtsplan deutlich. Zum einen werden die Daten zu Nebenwirkungen auf Basis verschiedener Quellen unterschiedlicher Ergebnissicherheit gewonnen. Zum anderen kann bei Präparaten, die auch für die Behandlung anderer Indikationen als Bluthochdruck zugelassen sind, nicht zwischen den im Rahmen der antihypertensiven Behandlung und den im Rahmen der Behandlung einer anderen Erkrankung (z. B. Herzinsuffizienz) auftretenden Nebenwirkungen einschließlich ihrer jeweiligen Häufigkeit differenziert werden. Schließlich gehen in die Aufstellung der Fachinformation auch Nebenwirkungen ein, die im Rahmen eines nicht bestimmungsgemäßen Gebrauchs aufgetreten sind. Zusammenfassend stellen die Angaben zu Nebenwirkungen in den Fachinformationen keine valide Datengrundlage für die vergleichende Bewertung verschiedener Wirkstoffe bzw. Wirkstoffgruppen dar.

Adhärenz

Zum Themenkomplex Adhärenz (alternativ wurden auch Begriffe wie „Compliance“ und „Therapietreue“ verwendet) wurden von den Stellungnehmenden verschiedene Aspekte diskutiert. Zum einen wurde vorgeschlagen, Adhärenz als Maß der Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie zu betrachten bzw. Adhärenz selbst als patientenrelevanten Endpunkt in die Bewertung mit aufzunehmen, zum anderen wurde infrage gestellt, dass Adhärenz oder Therapietreue in RCTs erfasst werden kann.

Gemäß Berichtsplan geht die Therapiezufriedenheit in die Bewertung ein. Die Therapiezufriedenheit kann in Studien direkt erhoben werden; es ist deshalb nicht angemessen, Adhärenz als ein Surrogat, dessen Validität unklar ist, für diesen Endpunkt zu verwenden. Von den Stellungnehmenden wurde keine Evidenz vorgelegt, die die Validität von Adhärenz als Surrogat für Therapiezufriedenheit belegt.

In der Diskussion des Vorschlags, Adhärenz selbst als patientenrelevanten Endpunkt zu verwenden, ist zu unterscheiden zwischen einer Teiladhärenz, d. h. der Einnahme einer geringeren als der verordneten Menge eines Medikaments, und dem vollständigen Fehlen von Adhärenz, d. h. dem Therapieabbruch.

Die verbesserte Adhärenz an sich ist kein patientenrelevanter Nutzen, ein Vorteil entsteht erst, wenn es durch die verbesserte Adhärenz zu besseren Ergebnissen bezüglich patientenrelevanter Endpunkte kommt. Sofern verbesserte Adhärenz grundsätzlich mit einem

verbesserten Therapieergebnis einhergeht, kann man davon sprechen, dass Adhärenz ein valides Surrogat für einen patientenrelevanten Nutzen darstellt.

in der Betrachtung von Teiladhärenz ist bei einer Verbesserung dieses Parameters auch ein unverändertes Therapieergebnis (z. B. bei Dosierung im Sättigungsbereich) oder eine erhöhte Nebenwirkungsrate denkbar, weshalb nicht per se von einem positiven Zusammenhang zwischen Adhärenz und Therapieergebnis ausgegangen werden kann. Um die Relevanz einer verbesserten Adhärenz zu belegen, sind deshalb sowohl die gesteigerte Adhärenz als auch der verbesserte Therapieeffekt in geeigneten Studien zu zeigen.

Eine systematische Übersichtsarbeit von DiMatteo zum Zusammenhang von Adhärenz und Therapieergebnissen bei verschiedenen Indikationen zeigte, dass es in einer Meta-Analyse der identifizierten Studien einen positiven Zusammenhang zwischen diesen Parametern gibt, d. h. dass eine bessere Adhärenz mit einem besseren Therapieergebnis verbunden ist [26]. Die Betrachtung der Einzelstudien ergab jedoch ein sehr heterogenes Bild. Die Assoziation zwischen Adhärenz und Therapieergebnis reichte von negativen Werten (schlechtere Therapieergebnisse bei besserer Adhärenz) über fehlende Assoziation bis hin zu positiven Werten (bessere Therapieergebnisse bei besserer Adhärenz). Eine substantiell positive Assoziation zwischen Adhärenz und Therapieergebnis sahen die Autoren dieser Übersichtsarbeit nur in 13 von 63 Studien [26]. Dabei wurde in 2 von 6 Studien zur Hypertonie ein substantiell positiver Zusammenhang zwischen Adhärenz und Blutdruck berichtet, Ergebnisse zum Zusammenhang zwischen Adhärenz und patientenrelevanten Endpunkten lagen in den in das Review eingeschlossenen Studien nicht vor.

Unter den von den Stellungnehmenden eingereichten Arbeiten zum Thema „Adhärenz“ behandelten 3 Studien den möglichen Zusammenhang zwischen Adhärenz und klinischen Endpunkten bei Patienten mit Hypertonie. Zwei retrospektive Beobachtungsstudien berichten von einem Zusammenhang zwischen Adhärenz und Blutdruck; Ergebnisse zur Beziehung von Adhärenz und patientenrelevanten Endpunkten lagen aus diesen beiden Analysen nicht vor [27,28]. In der dritten Arbeit wurde in einer RCT der Einfluss der Adhärenz auf die Mortalität untersucht [29]. In dieser Studie wurden die Patienten mit Candesartan oder Placebo behandelt. In beiden Behandlungsgruppen wurden die Patienten in Subgruppen mit guter und schlechterer Adhärenz unterteilt, und in diesen Subgruppen wurde die Assoziation von Adhärenz und Mortalität untersucht. Es zeigte sich, dass in der Candesartangruppe die Patienten mit guter Adhärenz eine statistisch signifikant geringere Mortalität aufwiesen als die mit schlechterer Adhärenz. Das gleiche Ergebnis wurde allerdings auch in der Placebogruppe erzielt, d. h. auch die Patienten, die eine bessere Adhärenz bezüglich des Placebos aufwiesen, hatten eine ähnlich ausgeprägte statistisch signifikant geringere Mortalität als die mit schlechterer Adhärenz. Die Autoren dieser Arbeit interpretieren die Ergebnisse als Hinweis, dass Medikationsadhärenz ein Marker für Adhärenz bezüglich genereller gesundheitsfördernder Verhaltensweisen sein könnte. Die Arbeit zeigt, dass ein besserer

Gesundheitszustand bei verbesserter Medikationsadhärenz nicht notwendigerweise auf den Wirkstoff zurückzuführen ist.

Von den Stellungnehmenden wurde auch der vollständige Abbruch der Therapie unter „Adhärenz“ gefasst. Unter diesem Punkt wurde insbesondere auf die Notwendigkeit hingewiesen, Präferenzen der Patienten, die durch nebenwirkungsarme Therapieoptionen bei Grunderkrankungen ohne relevante Symptomatik entstehen, zu berücksichtigen. Die Stellungnehmenden argumentierten, Patientenpräferenzen, die in Therapieabbrüchen resultierten, seien in RCTs wegen der besonderen Studienbedingungen nicht darstellbar.

Es wurde vorgeschlagen, deshalb für die Betrachtung des Therapieabbruchs nicht randomisierte Beobachtungsstudien zu berücksichtigen. Beispielhaft wurde eine Reihe von Beobachtungsstudien vorgelegt, in denen aus Verordnungsdaten Rückschlüsse auf den Therapieabbruch unter verschiedenen Antihypertensiva gezogen wurden.

Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse gehen in die Bewertung unerwünschter Arzneimittelwirkungen ein, werden also gemäß Berichtsplan in der Bewertung berücksichtigt. Die Rate der Therapieabbrüche wegen unerwünschter Ereignisse wird im Rahmen der Bewertung unerwünschter Ereignisse in RCTs regelhaft erhoben und berichtet.

In den Stellungnahmen wurde argumentiert, dass der Nachweis verbesserter Therapieergebnisse als Folge verbesserter Adhärenz in RCTs nicht möglich sei, da die Durchführung einer RCT – unabhängig von der Behandlung – per se notwendigerweise mit einer hohen Adhärenz verbunden sei. Diese Auffassung wurde nicht stichhaltig begründet und wird nicht geteilt.

Es ist zwar richtig, dass das Design einer RCT so angelegt sein kann, dass eine hohe Adhärenz der Patienten resultiert und damit die Adhärenz im Behandlungsalltag nicht abgebildet wird, es sind aber auch RCTs denkbar, in denen die Adhärenz derjenigen im Behandlungsalltag näherkommt. Die Bedeutung der Adhärenz in RCTs ist demnach von dem jeweiligen Studienprotokoll abhängig.

Bei der Überlegung, ob sich Adhärenz in RCTs realistisch abbilden lässt, ist zu beachten, dass das Design einer RCT zunächst einmal nur eine randomisierte Zuteilung der Patienten zu den Behandlungsoptionen sowie eine Kontrollgruppe verlangt. Durch diese beiden Maßnahmen wird die interne Validität der Studie sichergestellt. Zu trennen von diesen beiden Designcharakteristika ist die Verblindung, die Selektion bestimmter Patientengruppen, die Vorgabe strikt definierter Behandlungen oder die engmaschige Nachverfolgung von Patienten. Um eine realistische Adhärenz messen zu können, sollten die Studien darauf verzichten, Patienten zu selektieren, die z. B. in einer Run-in-Phase eine hohe Adhärenz aufweisen. Der Verlauf der Studien kann einen „beobachteten Behandlungsalltag“ darstellen, in dem weder über den Behandlungsalltag hinausgehende Anforderungen an den Patienten gestellt werden, die ggf. die Adhärenz beeinflussen (wie z. B. Dokumentation von

Medikationsverbrauch in Tagebüchern), noch definierte Studienvisiten vorgegeben werden. Die Studien sollten darüber hinaus lang genug sein, um eine zunächst durch die Studienteilnahme erhöhte Adhärenz ggf. auf ein realistisches Niveau absinken zu lassen. RCTs, die den Behandlungsalltag abbilden, werden auch international als „Real World Trials“, „Practical Trials“ oder „Pragmatic Trials“ diskutiert [30-34].

Gesundheitsbezogene Lebensqualität

Auch die gesundheitsbezogene Lebensqualität von Patienten kann in RCTs untersucht werden. Wie für die klinischen Endpunkte gilt auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität, dass nicht randomisierte Studien anfällig für Verzerrungen sind und daher die Ergebnissicherheit dieser Studien gering ist. Aus diesem Grund berücksichtigt das Institut im Rahmen der Bewertung der Antihypertensiva auch für die gesundheitsbezogene Lebensqualität ausschließlich Daten aus RCTs. Das Institut ist damit im Einklang mit internationalen Standards bezüglich der Betrachtung von Daten zur Lebensqualität. So weisen u. a. auch die Zulassungsbehörden in Europa und den USA auf die Notwendigkeit der Untersuchung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität in RCTs hin [35,36].

Die Tatsache, dass Lebensqualität, Therapiezufriedenheit oder Compliance bisher eher selten adäquat in RCTs untersucht wird, rechtfertigt nicht, für diese Parameter auf ergebnisunsichere Studientypen auszuweichen. Eben weil diese Parameter wichtige Aspekte des Patientennutzens abbilden, ist bei der Betrachtung dieser Parameter eine hohe Ergebnissicherheit zu fordern.

Zusammenfassend erscheint bei dem vorliegenden Thema, der Evaluation von Wirkstoffen bzw. Wirkstoffgruppen bei einer häufig vorkommenden chronischen Erkrankung hinsichtlich der im Berichtsplan dargestellten patientenrelevanten Zielgrößen, die Durchführung von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar, und es liegen keine besonderen inhaltlichen Gesichtspunkte vor, die ein Ausweichen auf Studien höherer Ergebnisunsicherheit rechtfertigen. Insofern ergibt sich bezüglich der ausschließlichen Einbeziehung randomisierter kontrollierter Studien auch aus der zum Berichtsplan durchgeführten Anhörung kein Änderungsbedarf.

Meta-Analysen und systematische Übersichten

Es wurde in manchen Stellungnahmen angemerkt, dass für die Datenbasis der Nutzenbewertung Übersichten und Meta-Analysen anderer Autoren herangezogen werden sollten.

Die Methoden des Instituts sehen im Regelfall die Durchführung eigener Meta-Analysen speziell auf die hier zu bearbeitende Fragestellung vor [37], weshalb die Nutzenbewertung auf Primärstudien basierend erstellt wird.

2.3.5 Sonstige Studiencharakteristika

Patientenzahl und Studiendauer

Wie aus den Stellungnahmen zu entnehmen war, sollten auch Studien mit geringerer Patientenzahl und kürzerer Studiendauer eingeschlossen werden, um weitere Aussagen zu Nebenwirkungen, Risiken und Schäden durch Wirkstoffe treffen zu können. Weiter wurde in einigen Stellungnahmen darauf hingewiesen, dass die Begründung für die Festlegung der Patientenzahl und Dauer fehle.

Um eine Nutzenbewertung hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele durchführen zu können, werden nur Studien eingeschlossen, die mindestens 500 Patienten pro Behandlungsgruppe für mindestens 1 Jahr Interventionsdauer oder eine Mindestbeobachtungszeit von 1000 Patientenjahren pro Studienarm vorweisen. Dieses letzte Einschlusskriterium entspricht auch den gewählten Einschlusskriterien der Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration [38].

Es ist nicht wahrscheinlich, dass in kürzeren oder kleineren Studien mit hinreichender Sicherheit für einen Vergleich ausreichend viele Hypertonie-Folgekomplikationsereignisse beobachtet werden können, um Unterschiede zwischen den Gruppen zu erfassen. Das vorrangige Ziel dieses Berichtes ist die Betrachtung des Einflusses der antihypertensiven Therapie auf die Morbidität und Mortalität. Die Ansicht einiger Stellungnehmer, dass aufgrund der gewählten Studiendesigns aus den Studien keine ausreichenden Aussagen zur Therapiezufriedenheit, zu Nebenwirkungen, Risiken und Schäden getroffen werden könnten, wird nicht geteilt. Denn auch für die Beurteilung, welchen Einfluss die Morbidität auf die Endpunkte, darunter auch die Lebensqualität, hat, sollte die Lebensqualität über einen längeren Zeitraum erhoben werden, um den langfristigen Einfluss auf diese Zielgrößen erfassen zu können.

2.4 Informationsbeschaffung

In einigen Stellungnahmen wurde nach der Begründung für den Verzicht auf eine Anfrage an Hersteller blutdrucksenkender Medikamente und auf eine Suche in den Zulassungsbehörden und Studienergebnisregistern gefragt.

Mit dem definierten Einschlusskriterium „mindestens 500 Patienten oder 1000 Patientenjahren pro Untersuchungsgruppe“ wird davon ausgegangen, dass im Rahmen der systematischen Recherche in bibliographischen Datenbanken alle für die vorliegende Fragestellung relevanten Studien identifiziert werden. Weiter wird davon ausgegangen, dass im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens von den Stellungnehmenden relevante Studien, die nicht in der Nutzenbewertung berücksichtigt wurden, genannt werden.

Auf eine Anfrage an Hersteller blutdrucksenkender Medikamente bzgl. publizierter und nicht publizierter Studien, auf eine Suche in öffentlich zugänglichen Dokumenten der Zulassungsbehörden EMEA und Food and Drug Administration (FDA) sowie eine Suche in Studienergebnisregistern wird somit verzichtet, wie im methodischen Teil des Vorberichts 1.0, Abschnitt 4.5 dargestellt.

2.5 Informationsbewertung

2.5.1 Gewichtung primärer und sekundärer Endpunkte

In einer Stellungnahme wurde vorgeschlagen, das Vorgehen biometrisch zu begründen, wenn eine gleiche Gewichtung von primären und sekundären Endpunkten bei nur einer oder wenigen Studien mit differierendem Beitrag zu bestimmten Vergleichen vorgenommen werde. Primär definierten Endpunkten komme als Hypothesenbeweis eine größere Aussagekraft als den sekundären Endpunkten zu.

Diese Anmerkung ist dahin gehend korrekt, dass das Zusammenfassen von Studienergebnissen eines Endpunkts, der teilweise als primärer und teilweise als sekundärer Endpunkt erhoben wurde, Heterogenität erzeugen kann. Dies kann dann der Fall sein, wenn die Ergebnisse eines sekundären Endpunktes aufgrund geringerer Sorgfalt bei der Erhebung, fehlender Verblindung o. Ä. verzerrt sind.

Für den Vorbericht ist daher bei bedeutsamer Heterogenität von Ergebnissen vorgesehen, die Art der Endpunkterhebung als mögliche Ursache der Heterogenität zu berücksichtigen (siehe Abschnitt 4.4.2 des Berichtsplans 2.0).

2.5.2 Vorbehandlung der Studienpatienten

In einer Stellungnahme wurde angemerkt, dass die therapeutischen Entscheidungssituationen in den jeweiligen Studien berücksichtigt werden sollten. Insbesondere sollte zwischen unbehandelten Patienten, einer Therapieumstellung ohne Auswaschphase und dem Neubeginn einer antihypertensiven Therapie nach Auswaschphase unterschieden werden.

Der Berichtsplan 2.0 wird im Abschnitt „Subgruppenanalyse“ (Abschnitt 4.4.3) dahin gehend ergänzt, dass Subgruppenanalysen für therapienaive und behandelte Patienten geplant sind, sofern die Datenbasis dies ermöglicht. Aufgrund der gewählten Studiengröße und Studiendauer spielen Unterschiede hinsichtlich dessen, ob in der Studie eine Auswaschphase durchgeführt wird oder nicht, nur eine untergeordnete Rolle. Daher sind solche Subgruppenanalysen nicht vorgesehen.

2.6 Informationssynthese und -analyse

2.6.1 Indirekte Vergleiche (Netzwerk-Meta-Analysen)

In mehreren Stellungnahmen wurde angeregt, Methoden zum indirekten Vergleich für die Evaluation der einzelnen Wirkstoffgruppen anzuwenden. Zum einen sei es hilfreich, die Ergebnisse aus indirekten Vergleichen neben den Ergebnissen aus direkten Vergleichen mit zu betrachten. Dabei wurde insbesondere die Netzwerk-Meta-Analyse von Elliot [39] zur Diabetogenität von Antihypertensiva genannt, die eine Methode indirekter Vergleiche nach Lumley [40] darstellt. Die speziellen Aspekte zur Diabetogenität finden sich in Abschnitt 2.3.3. Zum anderen wurde der Einsatz von indirekten Vergleichen in Situationen vorgeschlagen, in denen keine oder nur spärliche Ergebnisse aus direkten Vergleichsstudien vorliegen. Inwieweit indirekte Vergleiche in die Bewertung therapeutischer Interventionen einbezogen werden sollten und wie groß die Sicherheit in den daraus abgeleiteten Aussagen ist, wird in der Literatur sehr kontrovers diskutiert [41-44].

Im Gegensatz zu direkten Vergleichen aus randomisierten Studien besteht bei diesen Analysen immer das Problem, dass bei einer zuverlässigen Interpretation der Ergebnisse die Effekte nicht von den Studiencharakteristika abhängen dürfen [45]. Diese zentrale Annahme ist prinzipiell nicht überprüfbar und deren fehlende Gültigkeit kann zu deutlichen Diskrepanzen zwischen direkten und indirekten Vergleichen führen [46]. Daher sind die aus indirekten Vergleichen gewonnenen Ergebnisse generell mit großer Unsicherheit behaftet.

Für den Vorbericht 2.0 – soweit sinnvoll und durchführbar – werden diese Verfahren 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.

2.6.2 Meta-Regressionsanalyse

Aus mehreren Stellungnahmen war zu entnehmen, dass eine Meta-Regressionsanalyse, mit Korrektur für die Blutdruckunterschiede unter der Therapie, durchgeführt werden sollte.

Für den Vorbericht 2.0 wird als ergänzende Datenanalyse eine Meta-Regressionsanalyse nach Nixon [47] – soweit sinnvoll und durchführbar – angewandt. Dieses Verfahren stellt eine Erweiterung der Netzwerk-Meta-Analyse nach Lumley [40] 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.

3 Literatur

1. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Amendment zum Berichtsplan A05-09: Vergleichenden Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffe als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie. Köln: IQWiG; 2006.
2. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Amendment 2 zum Berichtsplan A05-09: Vergleichenden Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffe als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie. Köln: IQWiG; 2006.
3. Food and Drug Administration. Roche laboratories announces withdrawal of posicor from the market [online]. Letztes Update 08.06.1998 [Zugriff am: 03.08.2005]; gelesen unter:
<http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS00876.html>.
4. 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: 20.07.2007]; gelesen unter:
<http://elib.tu-darmstadt.de/diss/000061/katzek.pdf>.
5. 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.
6. Brewster LM, van Montfrans GA, Kleijnen J. Systematic Review: Antihypertensive drug therapy in black patients. Ann Intern Med 2004; 141: 614-627.
7. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. Lancet 2005; 366(9496): 1545-1553.
8. Lacourciere Y, Krzesinski JM, White WB, Davidai G, Schumacher H. Sustained antihypertensive activity of telmisartan compared with valsartan. Blood Press Monit 2004; 9(4): 203-210.
9. Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, Steffensmeier JJ, Phillips BB, Zimmerman MB, Bergus GR. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. Hypertension 2006; 47(3): 352-358.
10. Whitworth JA. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. J Hypertens 2003; 21(11): 1983-1992.

11. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr., Jones DW 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.
12. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, Johnston CI et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. N Engl J Med 2003; 348(7): 583-592.
13. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M, Collins R et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): A multicentre randomised controlled trial. Lancet 2005; 366(9489): 895-906.
14. European Medicines Agency Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Note for Guidance on Clinical Investigation of Medicinal Products in the Treatment of Hypertension [online]. Letztes Update 23.07.2004 [Zugriff am: 20.08.2007]; gelesen unter: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/023895en.pdf>.
15. Antes G, Jöckel K-H, Kohlmann T, Raspe H, Wasem J. Kommentierende Synopse der Fachpositionen zur Kosten-Nutzenbewertung für Arzneimittel. Erstellt im Auftrag des Bundesministeriums für Gesundheit [online]. Letztes Update 10.2007 [Zugriff am: 22.10.2007]; gelesen unter: http://www.bmg.bund.de/cIn_041/nn_1145310/DE/Themenschwerpunkte/Gesundheit/Arzneimittel/Fachtagung/kommentierte-synopse,templateId=raw,property=publicationFile.pdf/kommentierte-synopse.pdf.
16. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Nutzenbewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit Bluthochdruck: Gewichtsreduktion. Abschlussbericht A05-21A. Köln: IQWiG; 2006.
17. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. N Engl J Med 1993; 329(20): 1456-1462.
18. Rodby RA, Rohde RD, Clarke WR, Hunsicker LG, Anzalone DA, Atkins RC, Ritz E et al. The Irbesartan type II diabetic nephropathy trial: Study design and baseline patient characteristics. Nephrol Dial Transplant 2000; 15(4): 487-497.
19. 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 Int 1995; 48(3): 851-859.
20. 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.

21. Klingbeil AU, Schneider M, Martus P, Messerli FH, Schmieder RE. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension
3. Am J Med 2003; 115(1): 41-46.
22. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, Davis BR, Iamathi E, Kostis JB, Leenen FH et al. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Arch Intern Med 2005; 165(12): 1401-1409.
23. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F 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.
24. Royle P, Waugh N. Literature searching for clinical and cost-effectiveness studies used in health technology assessment reports carried out for the National Institute for Clinical Excellence appraisal system. Health Technol Assess 2003; 7(34): iii, ix-x, 1-51.
25. Committee for proprietary medicinal products (CPMP), International Conference on Harmonization (ICH). ICH Topic E 6 (R1) Guideline for Good Clinical Practice [online]. Letztes Update 07.2002 [Zugriff am: 16.08.2007]; gelesen unter: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/013595en.pdf>.
26. DiMatteo MR, Giordani PJ, Lepper HS, Croghan TW. Patient adherence and medical treatment outcomes: A meta-analysis. Med Care 2002; 40(9): 794-811.
27. Bramley TJ, Gerbino PP, Nightengale BS, Frech-Tamas F. Relationship of blood pressure control to adherence with antihypertensive monotherapy in 13 managed care organizations. J Manag Care Pharm 2006; 12(3): 239-245.
28. Hasford J, Mimran A, Simons WR. A population-based European cohort study of persistence in newly diagnosed hypertensive patients. J Hum Hypertens 2002; 16(8): 569-575.
29. Granger BB, Swedberg K, Ekman I, Granger CB, Olofsson B, McMurray JJ, Yusuf S et al. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: Double-blind randomised controlled clinical trial. Lancet 2005; 366(9502): 2005-2011.
30. Freemantle N, Blonde L, Bolinder B, Gerber RA, Hobbs FD, Martinez L, Ross S. Real-world trials to answer real-world questions. Pharmacoeconomics 2005; 23(8): 747-754.
31. Tunis SR, Stryer DB, Clancy CM. Practical clinical trials: Increasing the value of clinical research for decision making in clinical and health policy. JAMA 2003; 290(12): 1624-1632.
32. Godwin M, Ruhland L, Casson I, MacDonald S, Delva D, Birtwhistle R, Lam M et al. Pragmatic controlled clinical trials in primary care: The struggle between external and internal validity. BMC Med Res Methodol 2003; 3(Article No. 28)

33. March JS, Silva SG, Compton S, Shapiro M, Califf R, Krishnan R. The case for practical clinical trials in psychiatry. *Am J Psychiatry* 2005; 162(5): 836-846.
34. Fransen GA, van Marrewijk CJ, Mujakovic S, Muris JW, Laheij RJ, Numans ME, de Wit NJ et al. Pragmatic trials in primary care: Methodological challenges and solutions demonstrated by the DIAMOND-study. *BMC Med Res Methodol* 2007; 7(Article No. 16)
35. Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Reflection Paper on the Regulatory Guidance for the Use of Health-related Quality of Life (HRQL) Measures in the Evaluation of Medicinal Products [online]. Letztes Update 27.07.2005 [Zugriff am: 19.09.2007]; gelesen unter: <http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/13939104en.pdf>.
36. U.S.Department of Health and Human Services FaDA, Center for Drug Evaluation and Research (CDER), Center for Biologics Evaluation and Research (CBER), Center for Devices and Radiological Health (CDRH). Guidance for Industry Patient-Reported Outcome Measures: Use in Medical Product Development to Support Labeling Claims - Draft Guidance [online]. Letztes Update 02.2006 [Zugriff am: 19.09.2007]; gelesen unter: <http://www.fda.gov/cber/gdlns/probl.pdf>.
37. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG). Methoden: Version 2.0. Köln: IQWiG; 2006.
38. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: Results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362(9395): 1527-1535.
39. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: A network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369(9557): 201-207.
40. Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. *Stat Med* 2002; 21(16): 2313-2324.
41. Caldwell DM, Ades A, Higgins J. Simultaneous comparison of multiple treatments: Combining direct and indirect evidence. *BMJ* 2005; 331: 897-900.
42. Caldwell DM, Gibb D, Ades A. Validity of indirect comparisons in meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 270
43. Chou R, Rongwei F, Hoyt Huffman L, Korthuis PT. Initial highly-active antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor: Discrepancies between direct and indirect meta-analyses. *Lancet* 2006; 368: 1503-1515.
44. Ioannidis JPA. Indirect comparisons: The mesh and mess of clinical trials. *Lancet* 2006; 368: 1470-1472.

45. Baker SB, Kramer BS. The transitive fallacy for randomized trials: If A bests B and B bests C in separate trials, is A better than C? *BMC Med Res Methodol* 2002; 2(Article No. 13)
46. Glenny A, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks J, D'Amico R, Bradburn M et al. Indirect comparisons of competing interventions. *Health Technol Assess* 2005; 9(26): 1-134, iii-iv.
47. 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.

4 Dokumentation der Stellungnahmen

4.1 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden

Im Folgenden sind potenziellen Interessenkonflikte der Stellungnehmenden zusammenfassend dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangabe der einzelnen Personen an Hand des „Formblatts zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter <http://www.iqwig.de> abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Organisationen

Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Arzneimittelkommission deutsche Ärzteschaft/ Universität Heidelberg	Prof. Dr. med. Ulrich Schwabe	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Arzneimittelkommission deutsche Ärzteschaft/ Ruhr- Universität Bochum	Prof. Dr. Hans J. Trampisch	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Astra Zeneca GmbH	Dr. Dirk Holler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Astra Zeneca GmbH	Dr. med. Andrea Pahor	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Astra Zeneca GmbH	Prof. Dr. med. Michael Höcker	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Astra Zeneca GmbH	Henning Anders	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Astra Zeneca GmbH	Mark Fladrich	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Bayer Vital GmbH	Dr. med. Eva Mühlhofer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Bayer Vital GmbH	Dr. Ralf Blanke	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Berlin-Chemie AG	Dr. Roger Limberg	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Berlin-Chemie AG	Dr. Albert Lichtenthal	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Boehringer Ingelheim GmbH & Co.KG	Dr. André Hertkorn	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein
Boehringer Ingelheim GmbH & Co.KG	Dr. Dr. Lothar Eckes	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Boehringer Ingelheim GmbH & Co.KG	Hans-Jürgen Lomp	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Dr. Bernd Winterhalter	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Dr. Michael Krekler	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA	Dr. Felix Münzel	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	Prof. Dr. Barbara Sickmüller	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.	Christine Lietz	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Deutscher Diabetiker Bund	Manfred Wölfert	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutscher Diabetiker Bund	Prof. Dr. Hermann von Lilienfeld-Toal	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin	Prof. Dr. Michael Kochen	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin	Prof. Dr. med. Wilhelm-Bernhard Niebling	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie	Dr. med. Manfred Gogol	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Deutsche Gesellschaft für Kardiologie/ Universitätsklinikum Würzburg	Prof. Dr. med. Georg Ertl	Nein	Ja	Ja	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein
Deutsche Hochdruckliga/ Med. Hochschule Hannover	Prof. Dr. med. Hermann Haller	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Hochdruckliga/ Universitätsklinikum Marburg	Prof. Dr. Joachim Hoyer	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Hochdruckliga/ Berlin	Prof. Dr. med. Martin Paul	Nein	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Deutsche Hochdruckliga/ Münster	Prof. Dr. med. Karl Heinz Rahn	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Hochdruckliga/ Ruhr-Universität Bochum	Prof. Dr. med. Lars Christian Rump	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein
Deutsche Hochdruckliga/ Med. Klinik Lübeck	Prof. Dr. med. Heribert Schunkert	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein
Deutsche Krankenhausgesellschaft e.V.	Joachim Manz	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Merck Pharma GmbH	Dr. Ulrike Osowski	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein
Merck Pharma GmbH	Thilo Hohenberger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Merck Pharma GmbH	Dr. Patricia Verkenne	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	k.A.	Nein
MSD Sharp & Dohme GmbH	Dr. Ottfried Zierenberg	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
MSD Sharp & Dohme GmbH	Dr. med. Karl Krobot	Ja	Nein	Ja	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
MSD Sharp & Dohme GmbH	Dr. med. Kurt Bestehorn	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
MSD Sharp & Dohme GmbH	Dr. med. Wenefrieda Smolka	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Novartis Pharma GmbH	Hanns J. Schultes	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Novartis Pharma GmbH	Dr. Renate Handrock	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Novartis Pharma GmbH	Dr. Dieter Götte	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Novartis Pharma GmbH	Christian Sieder	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein

Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Novartis Pharma GmbH	Dr. Hari Sven Krishnan	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Pfizer Pharma GmbH	Dr. Ansgar Resch	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein
Pfizer Pharma GmbH	Friedhelm Leverkus	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Ja	Nein
Sanofi aventis Deutschland GmbH	Dr. Heinz Riederer	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Sanofi aventis Deutschland GmbH	Dr. med. Ludger Rosin	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein
Sanofi aventis Deutschland GmbH	Dr. med. Markus Schwertfeger	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	nein	Nein	Nein
Selbsthilfe-Initiative HFI e.V.	Dr. phil Karl-Gustav Werner	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Selbsthilfe-Initiative HFI e.V.	Rainer Zurkowsky	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Solvay Arzneimittel GmbH	Dr. Alisia Sachse	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Solvay Arzneimittel GmbH	Dr. Julia Möbius	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Takeda Pharma	Dr. med. Reinhold Hübner	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Julia Schiffner-Rohe	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.	Dr. Steffen Wahler	Ja	Ja	Ja	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein

Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Verbund Klinische Pharmakologie in Deutschland e.V.	Prof. Dr. Dr. W. Kirch	Interessenskonflikte wurden nicht vorgelegt.							

Stellungnahmen von Einzelpersonen

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
PD Dr. Peter Bramlage	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein	Ja	Nein
Prof. Dr. med. Reinhard Griebenow	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Ja
Prof. Dr. med. Hans-Michael Steffen	Nein	Nein	Ja	Ja	Ja	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. Walter Lehmacher	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Prof. Dr. Hans Uwe Janka	Nein	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
Alfred Müller	Nein	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein
DP Dr. med. Dieter Paar	Ja	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein	Nein

Im „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 8 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma¹ abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut² finanziell profitieren könnte?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt³ beraten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre im Auftrag einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren - auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-) wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten?⁴

Frage 4: Haben Sie und/oder die Einrichtung, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre von einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder die Einrichtung, bei der Sie angestellt bzw. beschäftigt sind innerhalb der letzten 3 Jahre sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z.B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistung) von einer Person, Institution oder Firma erhalten, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

¹ Mit solchen „Personen, Institutionen, oder Firmen“ sind im Folgenden alle Einrichtungen gemeint, die direkt oder indirekt einen finanziellen oder geldwerten Vorteil aus dem Ergebnis Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut ziehen könnten. Hierzu gehören z.B. auch medizinische Einrichtungen, die eine zu bewertende medizinische Intervention durchführen und hierdurch Einkünfte erhalten.

² Mit „wissenschaftlicher Arbeit für das Institut“ sind im Folgenden alle von Ihnen für das Institut erbrachten oder zu erbringenden Leistungen und/oder an das Institut gerichteten mündlichen und schriftlichen Recherchen, Bewertungen, Berichte und Stellungnahmen gemeint.

³ „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z.B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

⁴ Sofern Sie von einer Person, Institution oder Firma im Verlauf der letzten 3 Jahre mehrfach Honorare erhalten haben reicht es aus, diese für die jeweilige Art der Tätigkeit summiert anzugeben.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 7: Haben Sie persönliche Beziehungen zu einer Person, Firma oder Institution bzw. Mitarbeitern einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 8: Gibt es andere bislang nicht dargestellte potenzielle Interessenkonflikte, die in Beziehung zu Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut stehen könnten?

4.2 Stellungnahmen von Fachgesellschaften, Firmen und Vereinigungen

4.2.1 Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Autoren:

Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig

Prof. Dr. med. Hans-Joachim Trampisch

Prof. Dr. med. Ulrich Schwabe

Adresse:

Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft

Prof. Dr. med. Wolf-Dieter Ludwig

Herbert-Lewin-Platz 1

10623 Berlin

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme
der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**

zum Vorbericht A05-09

(vorläufige Nutzenbewertung)

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

des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen (IQWiG)

Berlin, den 21.03.2007

www.akdae.de

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) ist am 22.02.2005 vom Gemeinsamen Bundesausschuss beauftragt worden, die „vergleichende Nutzenbewertung von in Deutschland zugelassenen und verfügbaren antihypertensiven Wirkstoffen der Wirkstoffgruppen Diuretika, Betablocker, ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten und AT₁-Antagonisten als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie“ durchzuführen.

Die Fragestellung ist ohne Zweifel bedeutsam für die Qualität der Behandlung und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Eine weitgehend einheitliche Antwort auf die gestellte Frage geben trotz unterschiedlicher Evidenzbasis bereits die aktuellen Leitlinien zur Hypertonie: Antihypertensiva sind hinsichtlich des Endpunktes Mortalität gleichwertig. Die Unterschiede des therapeutischen Nutzens zwischen älteren (Diuretika, Betablocker, Kalziumantagonisten) und neueren (ACE-Hemmer, AT₁-Antagonisten) Antihypertensiva sind gering.

Das im Vorbericht des IQWiG dokumentierte Ergebnis der Nutzenbewertung ist nicht geeignet, um eine rational begründete **Differentialtherapie der medikamentösen Hypertoniebehandlung** zu erreichen. Darüber hinaus ist der Bericht nicht geeignet, das ärztliche und öffentliche Interesse mehr der Frage zuzuwenden, wie eine **bessere Versorgungsqualität** bei Patienten mit Hypertonie in Deutschland erreicht werden kann. Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) und andere haben wiederholt darauf hingewiesen, dass angesichts wirksamer Therapien die Hypertonikerversorgung in Deutschland hinter den vorhandenen Möglichkeiten, insbesondere auch im internationalen Vergleich, zurückbleibt.

Die AkdÄ vertritt die Auffassung, dass durch eine Überarbeitung des Vorberichtes unter Einbeziehung der nachfolgend dargestellten Vorschläge die angestrebte Nutzenbewertung der Antihypertensiva verbessert werden könnte.

1. Auswahl der Studien

Aufgrund der gewählten Ein- und Ausschlusskriterien wurden im Vorbericht 16 Studien mit insgesamt 91.487 Patienten in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Da im Bericht gegen die selbst gewählten Kriterien verstoßen wird, entsteht der Eindruck, dass die Kriterien willkürlich und insbesondere bei der Eskalationstherapie nicht sinnvoll gewählt wurden. Eine Festlegung der Kriterien in einer Weise, dass diese auch konsequent eingehalten werden können, erscheint sinnvoll.

Der Vergleich mit der im vergangenen Jahr publizierten Bewertung der Hypertonietherapie durch das NICE zeigt trotz weitgehend ähnlicher Aufgabenstellung schon rein quantitativ Unterschiede. Vom NICE wurden 20 Studien in die Bewertung einbezogen, mit denen insgesamt 146.782 Patienten erfasst wurden. Bei einer umfassenderen Definition der Kriterien könnten weitere wichtige Studien einbezogen und die bestehende Datenlage wesentlich vollständiger analysiert werden.

a) Vergleich der eigenen Metaanalyse mit Ergebnissen von Metaanalysen anderer Institutionen und Autoren

Die teilweise lückenhafte Studienbasis mit mangelnden direkten Vergleichsmöglichkeiten zwischen den einzelnen Wirkstoffgruppen könnte durch indirekte Vergleiche ergänzt werden. Zur Frage der Wirksamkeit von Antihypertensiva und zur Klärung des Risikos, einen Diabetes mellitus zu entwickeln, liegen bereits beispielhafte Analysen unter Verwendung dieser Methode vor.

b) Erweiterte Studienbasis für Eskalationstherapie

Alle Leitlinien zur Behandlung der Hypertonie geben klare Empfehlungen für die Entscheidung zwischen Mono- oder Kombinationstherapie. Nicht allein die Wirkintensität auf den Blutdruck und die angenommene Wirksamkeit bei der Verhinderung von Krankheit und vorzeitigem Tod, sondern das Nebenwirkungsprofil und die Wirkspezifität bei Komorbiditäten sind entscheidend für die Initialtherapie. Dazu werden – bei den gewählten Einschlusskriterien – keine Daten präsentiert. Ein präziser Vergleich der Wirkintensitäten von Antihypertensiva ist wegen der häufig bestehenden Notwendigkeit zur Eskalationstherapie nicht immer möglich und deshalb im Detail angreifbar.

Die Eskalationstherapie verschleiert den individuellen Nutzen der initial zur Monotherapie verwendeten Wirkstoffgruppe, die Unterschiede zwischen den Therapieeffekten der einzelnen Wirkstoffgruppen werden geringer.

Das Einbeziehen von plazebokontrollierten Studien und Studien mit freier Wahl der Eskalationstherapie trägt nicht nur zur Ermittlung von antihypertensiven Wirkstoffen erster Wahl, sondern auch zur Darstellung ihres Nutzens *per se* in der Öffentlichkeit bei.

Von einigen Mitgliedern der AkdÄ wird betont, dass bei Ausschluss plazebokontrollierter Studien keine interne Validierung der Studien als Wirksamkeitsstudien besteht und dass die

Bewertung das gleiche Ergebnis aufweisen könnte, wenn in einigen – und sogar in allen Studien – keine Wirksamkeit vorhanden gewesen wäre. Die fehlende interne Validierung sollte durch eine externe ergänzt werden, die Ergebnisse der einbezogenen Studien sollten mit denen von plazebokontrollierten verglichen und auf Überlegenheit getestet werden.

Vor allem aber sollten Studien mit freier Wahl der Eskalationstherapie aufgenommen werden, da für die Metaanalyse das Kriterium identischer Kombinationspartner bereits jetzt nicht realisiert ist.

Ein besonderes, durch die vorgegebenen Ein- und Ausschlusskriterien bedingtes Problem ist der Ausschluss der im Kontrollarm verwendeten Medikation von der Eskalationstherapie. Dieses Vorgehen entspricht nicht einer leitlinienbasierten Therapie. Häufig wird in der klinischen Praxis bei der Eskalationstherapie gerade auf diese Wirkstoffgruppen zurückgegriffen. Die in einigen Studien betriebene Eskalation z.B. mit zentral wirkenden Antihypertensiva entspricht nicht den aktuellen Leitlinien. Insofern ist dieses Vorgehen aus klinischer Sicht fragwürdig.

Bei dieser Liberalisierung der Eskalationstherapie könnten weitere wichtige Studien (z.B. ANBP2 und ASCOT-BPLA) einbezogen und die bestehende Datenlage wesentlich vollständiger analysiert werden. Dagegen könnten andere, deren Qualität als mangelhaft beurteilt wird oder die andere Einschlusskriterien nicht erfüllen (z.B. NICS-EH-Studie mit zu wenigen Patientenjahren), eliminiert werden.

Auch im Hinblick auf die so bedeutsame **Verträglichkeit** der Antihypertensiva könnte die Nutzenbewertung auf eine breitere Basis gestellt werden. Verträglichkeit und Compliance stehen gerade bei der Hypertonietherapie in direkter Beziehung. Vor- oder Nachteile der verschiedenen Wirkstoffgruppen in dieser Hinsicht werden nicht genügend herausgearbeitet.

Die fehlende vergleichende Nutzenbewertung einzelner Wirkstoffe zugunsten der Betrachtung ganzer Wirkstoffgruppen lässt eine detaillierte Betrachtung der Wirkstoffe, die unterschiedliche pharmakologische Eigenschaften und Nebenwirkungsprofile aufweisen, nicht zu. Bei breiterer Studienbasis könnte versucht werden, Wirkstoffunterschiede in den einzelnen Wirkstoffgruppen darzustellen. Die Darstellung von Wirkstoffunterschieden wäre aber für die Praxis hilfreich, wenn nicht notwendig gewesen. Möglicherweise liegen hierzu Ergebnisse aus kontrollierten Studien aus Deutschland vor, die mit der Suchstrategie (und mit den Einschlusskriterien) nicht zu finden waren.

c) Einschluss weiterer Studien

Wenn Head-to-head-Vergleiche nicht vorliegen, könnten für bestimmte Fragestellungen wie der Abschätzung des Diabetesrisikos oder der Häufigkeit bestimmter unerwünschter Arzneimittelwirkungen auch plazebokontrollierte oder nicht randomisierte Studien (z.B. Kohortenstudien) herangezogen werden.

d) Übertragbarkeit der Ergebnisse der ausgewählten Studien

Bei der Studiauswahl wird die Frage aufgeworfen, ob jeweils die Übertragbarkeit auf deutsche Verhältnisse gegeben ist. Eine Studie (AASK) wurde ausschließlich, die dreifach zitierte ALLHAT-Studie zu einem Drittel, an Afroamerikanern vorgenommen. Wegen eines genetisch differierenden Renin-Angiotensin-Systems unterscheiden sich Schwarze in ihrer Reaktion auf bestimmte blutdrucksenkende Arzneimittel von Nichtschwarzen. Zwei Studien erfolgten an Japanern (JMIC, NICS-EH). Japaner sind nach einer Dokumentation der WHO im Vergleich zu Deutschen etwa gleich stark durch einen Schlaganfall, aber weniger stark durch Herzerkrankungen bedroht.

e) Fehlende interne Validierung

Durch den Ausschluss plazebokontrollierter Studien besteht keine interne Validierung der Studien als Wirksamkeitsstudien, die Bewertung könnte das gleiche Ergebnis aufweisen, auch wenn in einigen – und sogar in allen Studien – keine Wirksamkeit vorhanden gewesen wäre. Die fehlende interne Validierung sollte durch eine externe ergänzt werden, die Ergebnisse der einbezogenen Studien sollten mit denen von plazebokontrollierten verglichen und auf Überlegenheit getestet werden.

f) Studiauswertung nur mit in Deutschland verfügbaren Fertigarzneimitteln

Das Einschlusskriterium des Vorberichtes, bei einer Kombinationsbehandlung nur in Deutschland zugelassene und verfügbare Arzneimittel in die Studiauswertung einzubeziehen, sollte durchgehend angewendet oder korrigiert werden. Trichlormethazin, das in NICS-EH verwendete Diuretikum, steht auf dem deutschen Markt nicht zur Verfügung. Bendroflumethiazid (HAPPHY, MRC-O) ist nicht als Monotherapie verfügbar, Nifedipin GITS (INSIGHT) nicht in dieser Galenik, Chlortalidon nicht in der in der ALLHAT-Studie verwendeten Anfangsdosierung von 12,5 mg. Amilorid (INSIGHT), Hydralazin (ALLHAT, AASK) und Reserpin stehen in Deutschland ebenfalls nicht als Monopräparate, sondern nur als Kombi-

nationspräparate zur Verfügung. Die gefundenen Ergebnisse haben deshalb nur eingeschränkte Konsequenzen für die zurzeit mögliche Arzneimitteltherapie in Deutschland.

2. Subgruppen

Die in den Studien des Vorberichtes dokumentierten Altersbereiche liegen vom 25. (UKPDS) bis zum 80. Lebensjahr (LIFE), das mittlere Lebensalter in den ausgewählten Studien liegt zwischen 52 und 72 Jahren. Dabei wurden die älteren Studien eher mit jüngeren Patienten, die neueren eher mit älteren durchgeführt. Eine Übertragung auf die Gesamtpopulation bzw. auf spezielle Altersgruppen ist somit fraglich. Die Datenbasis sollte deshalb auch durch Studien mit speziellen Patientengruppen (z.B. jüngere oder alte Hypertoniker) erweitert werden. Diese Kritik bezieht sich auch auf Patientengruppen mit bestimmten Risiken oder Komorbiditäten (z.B. Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie, Herzinsuffizienz), deren Behandlung differentialtherapeutischer Erwägungen bedarf.

3. Endpunkte

Grundsätzlich sind die gewählten Endpunkte für die Therapieziele akzeptabel. Vermisst wird eine gesonderte Auswertung der kardiovaskulären Mortalität, ein methodisch besonders gut zu erfassender Endpunkt, der in der Regel von der Gesamtmortalität abweicht. Eine Minimalanforderung an die Definition von Endpunkten sollte jedoch dokumentiert werden. Eine aus biometrischer Sicht gleiche Gewichtung von primären und sekundären Endpunkten ist zu begründen, wenn für bestimmte Vergleiche nur eine Studie oder wenige Studien mit sehr differierendem Beitrag für die Metaanalyse zur Verfügung stehen. Primär definierten Endpunkten kommt als Hypothesenbeweis eine größere Aussagekraft als den sekundären Endpunkten zu. Viele der Studien (VALUE, LIFE, INSIGHT) weisen Uneinheitlichkeiten bezüglich der primären und sekundären Endpunkte auf. Das Einbeziehen sekundärer Endpunkte ist zu begründen.

Eine Gleichbewertung von primären und sekundären Endpunkten bei der metaanalytischen Zusammenfassung von wenigen sehr ungleichen Studien ist weniger aussagekräftig als eine konfirmatorische Studie mit primärem Endpunkt.

Die Kombination primärer Endpunkte in der Metaanalyse sollte kritisch betrachtet werden, da diese zu anderen Aussagen als die der einbezogenen Einzelstudien führt.

Die restriktive Auswahl der Studien anhand harter Endpunkte ist zwar wissenschaftlich korrekt, führt aber zu einer Suchstrategie, in der sekundäre Endpunkte wie „*adherence*“ bzw. „*compliance*“, „*side effects*“ und „*quality of life*“, die für die Versorgung von Hypertonikern nützliche Informationen liefern können, nicht berücksichtigt werden.

In Anlehnung an das NICE sollten als Endpunkte auch unerwünschte Arzneimittelwirkungen (z.B. Studienabbruchrate wegen UAW) und das Auftreten eines Diabetes berücksichtigt werden.

4. Differentialtherapie

In der Gesamtbewertung fehlt eine wichtige leitlinienbasierte Vorgehensweise, nämlich differentialtherapeutische Empfehlungen für eine individualisierte Therapie. Insofern sollte der Bericht zumindest für die Gruppen, für die ausreichend valide Daten vorliegen, durch eine Analyse verfügbarer Studien, deren Ergebnisse das individualisierte Vorgehen in der Therapie unterstützen könnten, ergänzt werden. Durch diese Ergänzungen könnte der Bericht deutlich an Relevanz gewinnen.

5. Neue Studien statt Analysen alter Daten liegen im nationalen Interesse

Einige der im Vorbericht analysierten Studien sind wenig repräsentativ für deutsche Verhältnisse und deshalb nur eingeschränkt übertragbar. Am besten könnten in Deutschland durchgeführte randomisierte kontrollierte Studien Abhilfe schaffen, die öffentlich gefördert und unabhängig durchgeführt werden sollten. Die AkdÄ hatte bereits früher staatlich geförderte Studien in wichtigen Gebieten der Arzneimittelversorgung vorgeschlagen und dazu dem Bundesgesundheitsministerium eine Liste mit den 13 wichtigsten Themen vorgelegt (darunter die Hypertonietherapie).

www.akdae.de

4.2.2 AstraZeneca GmbH

Autoren:

Mark Fladrich

Henning Anders

Prof. Dr. Michael Höcker

Dr. Andrea Pahor

Dr. Dirk Holler

Adresse:

AstraZeneca GmbH

Henning Anders

Tinsdaler Weg 183

22880 Wedel

Schriftliche Stellungnahme zum Vorbericht A05-09:

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

AstraZeneca GmbH, 21.03.2007

1. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

1.1. Folgende Studien sind für die Bewertung relevant, wurden aber unzutreffend von der Bewertung ausgeschlossen oder in der Literaturrecherche nicht berücksichtigt

Im Folgenden wird begründet, warum die genannten Studien in die Nutzenbewertung einbezogen werden müssen:

1) Wikstrand 1991: Metoprolol Atherosclerosis Prevention in Hypertension (MAPHY)

Es handelt sich um eine randomisierte, offene, parallel kontrollierte Studie, in der 1.609 hypertone Männer mit Metoprolol (8.110 Patientenjahre) und 1.625 mit einem Thiaziddiuretikum (8.070 Patientenjahre) (Hydrochlorothiazid oder Bendroflumethiazid) verglichen wurden. Die Studie zeigt eine signifikant geringere Gesamtmortalität im Metoprololarm als im Diuretikaarm ($p=0,028$), eine signifikant geringere CV-Mortalität ($p=0,012$), eine signifikant geringere KHK-Mortalität ($p=0,048$) und signifikant weniger Schlaganfalltodesfälle ($p=0,043$) im Beta-Blockerarm. MAPHY ist die Verlängerung der Heart Attack Primary Prevention in Hypertension Study (HAPPHY) in den Zentren, welche im Beta-Blockerarm die Substanz Metoprolol eingesetzt haben. Die Studie bestätigt die Tendenzen, der HAPPHY Studie durch die Verlängerung der Beobachtung.

2) Rodby 2000, Lewis 2003, Berl 2003: Irbesartan Type II Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)

Es handelt sich um eine randomisierte, doppel-blinde, parallel kontrollierte, dreiarmlige Studie, in der insgesamt 1.715 hypertone Patienten mit Diabetes mellitus Typ II Nephropathie über durchschnittlich 2,6 Jahre beobachtet wurden. 579 wurden mit Irbesartan, 567 mit Amlodipin und 569 mit Plazebo behandelt. Das Einschlusskriterium für Hypertonie lag zwar per Protokoll bei >135 mmHg syst. bzw. >85 mmHg diast. und damit um 5 mmHg niedriger als unter Punkt 3.1 des Vorberichts definiert. Der durchschnittliche syst. Blutdruck bei der Baseline lag aber eindeutig in dem vom IQWiG definierten Bereich (Angiotensin II-Antagonisten (ARB)-Gruppe bei 160 ± 20 , Calciumkanalblocker (CCB)-Gruppe bei 159 ± 19 , Plazebogruppe bei 158 ± 20). Darüber hinaus lagen die Ausgangsblutdruckwerte im Vergleich zur z.B. ALLHAT-Studie (Chlorthalidon $144\pm 13,8$, Amlodipin $144,8\pm 14,0$, Lisinopril $145\pm 14,1$) deutlich höher. Es ist anzumerken, dass eine Anfrage bei den Autoren der Studie leicht hätte klären können, wie oft der Blutdruck tatsächlich gemessen worden ist. Bei der IDNT-Studie wurden signifikant häufiger Herzinsuffizienzen unter CCB als unter Irbesartan beobachtet. Die Patienten unter ARB wiesen ein signifikant geringeres Risiko einer Verdoppelung des Baselinekreatininwertes im Serum sowie ein signifikant geringeres Risiko für den primären Kombinationsendpunkt (Verdoppelung des Baselinekreatininwertes + terminale Niereninsuffizienz + Gesamtmortalität) auf.

3) Wing 2003: Australian National Blood Pressure Study (ANBP2)

Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte, offene, parallel kontrollierte Studie mit verblindeten Endpunkten. In der Studie wurden insgesamt 6.083 hypertone Patienten entweder mit einem ACE-Hemmer (3.044) oder mit einem Thiaziddiuretikum (3.039) behandelt und durchschnittlich 4,1 Jahre beobachtet. Ursprünglich wurde in der Studie ein Eskalationsschema gewählt: Bei Nichterreichen des Zielblutdruckes wurde eine Addition von Beta-Blockern, CCB und/oder Alpha-Blockern erlaubt. Im ACE-Arm war es darüber hinaus möglich, ein Diuretikum zuzugeben, also ein Medikament aus den primär getesteten Wirkstoffen. Aus diesem Grund entschied sich das IQWiG die Studie aus seiner Bewertung auszuschließen. Da aber in der ALLHAT-Studie ebenfalls ein sehr hoher Anteil an kompletten und partiellen Crossover stattgefunden hat, ist der Ausschluss der ANBP2-Studie nicht nachvollziehbar. In der ANBP2-Studie erreichten Patienten unter ACE-Hemmertherapie signifikant seltener den primären Endpunkt (kardiovaskuläre Events oder Todesfall). Weiterhin traten signifikant weniger Myokardinfarkte und nicht tödliche kardiale Ereignisse bei Patienten unter Diuretikatherapie auf.

4) Fukui 2003, Ogihara 2006: Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J)

Gemäß dem ursprünglichen Berichtsplan hätte das IQWiG Informationen zu neuen, noch nicht publizierten Studien bei Herstellern antihypertensiver Medikamente einholen und berücksichtigen können. In der CASE-J-Studie werden der ARB Candesartan und der CCB Amlodipin bei Hypertonie-Patienten mit hohem zerebro- bzw. kardiovaskulären Risiko untersucht. Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte, kontrollierte Multicenter-Studie mit 4.728 Patienten. Das durchschnittliche Follow-up beträgt 3,2 Jahre.

Das Risiko für die Neumanifestation eines Diabetes mellitus war in der ARB-Gruppe um 36% ($p=0,031$) reduziert. Übergewichtige Patienten ($BMI >27,5$ kg/m²) erfuhren eine Risikoreduktion um 62% ($p=0,034$) und eine Reduktion der Gesamtmortalität um 49% ($p=0,045$). Unter ARB verringerte sich der linksventrikuläre Massenindex um 22,9 g/m² gegenüber CCB mit 13,4 g/m² ($p=0,023$).

Aufgrund selektiver und nicht nachvollziehbarer Anwendung der engen Einschlusskriterien wurden die genannten Studien nicht in die Bewertung des IQWiG einbezogen. Dies ist jedoch zu fordern, da wertvolle Evidenz verloren geht.

1.2. Folgende Studien sind aufgrund der Abbildung der Alltagswirksamkeit für die Bewertung relevant

Durch die Methodik der Studiauswahl wurden folgende Studien, die für die Beurteilung der antihypertensiven Wirkstoffklassen relevant sind, nicht benannt. Diese zeigen relevante Unterschiede in der Therapiepersistenz für die untersuchten Wirkstoffklassen. Wie in Kapitel 3 ausgeführt, ist die Therapiepersistenz ein wichtiger Einflussfaktor für den Therapieerfolg:

1) Bloom 1998:

Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie bei 21.723 First-Line-Hypertonikern über einen Zeitraum von einem Jahr. Patienten auf Diuretikamonotherapie weisen im Vergleich zu CCB, Beta-Blockern, ACE-Hemmern und ARB die schlechteste Persistenz auf. Unterschiede im Therapieabbruch bei verschiedenen Wirkstoffklassen nach 1 Jahr Therapie waren: Diuretika (56%) > Beta-Blocker (50%) > CCB (41%) > ACE-Hemmer (33%) > ARB (29%). Patienten auf ARB-Monotherapie weisen dementsprechend die beste Persistenz auf.

2) Hasford 2002:

Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie bei 2.416 First-Line-Hypertonikern über einen Zeitraum von einem Jahr. Patienten auf Diuretikamonotherapie weisen im Vergleich zu Patienten auf anderen First-Line-Wirkstoffen die schlechteste Persistenz auf. Patienten auf ARB-Monotherapie weisen in dieser Studie hingegen die beste Persistenz auf.

3) Perreault 2005:

Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie bei 21.011 First-Line-Hypertonikern über einen Zeitraum von bis zu drei Jahren. Patienten auf Diuretikamonotherapie weisen im Vergleich zu Patienten auf anderen First-Line-Wirkstoffen die schlechteste Persistenz auf. Patienten auf ARB-Monotherapie weisen in dieser Studie hingegen die beste Persistenz auf.

4) Elliott 2007:

Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie bei 60.685 First-Line-Hypertonikern über den Zeitraum von einem Jahr. Die Patienten auf Hydrochlorothiazid weisen im Vergleich zu Amlodipin, Lisinopril bzw. Valsartan die schlechteste Persistenz auf. Patienten auf ARB-Monotherapie weisen in dieser Studie hingegen die beste Persistenz auf.

Die genannten, retrospektiven Kohortenstudien zeigen einheitlich anhand von über 100.000 First-Line-Patienten, die weltweit beobachtet wurden, dass die schlechteste Persistenz bei Monotherapie mit Diuretika vorliegt. Unter ARB wurde hingegen in allen Untersuchungen konsistent und signifikant die beste Persistenz festgestellt.

Antihypertensiva unterscheiden sich in ihrer Verträglichkeit und damit in ihrem Einfluss auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten. Daher wird der negative Einfluss einer schlecht verträglichen, antihypertensiven Therapie auf die Lebensqualität von den Patienten als wesentlich gravierender empfunden als symptomlose, erhöhte Blutdruckwerte nach Abbruch einer ärztlich empfohlenen Therapie.

Probleme für das Gesundheitssystem erwachsen daraus, dass diese Patienten mit unkontrolliertem Blutdruck aufgrund schlechter Therapieadhärenz einem hohen Risiko für ernsthafte Komplikationen der Hypertonie (Schlaganfall, Myokardinfarkt, Niereninsuffizienz) ausgesetzt sind und hohe Folgekosten durch vermeidbare Krankenhauseinweisungen etc. verursachen.

Zusammenfassend zeigen die genannten Studien einen wichtigen therapielevanten Effekt, dessen Betrachtung in die Bewertung des IQWiG aufgenommen werden muss.

1.3. Folgende Studien sind zur Vervollständigung der Evidenzbasis der IQWiG-Nutzenbewertung zu ergänzen

Durch die Methodik der Studiauswahl wurden folgende bewertungsrelevante Studien nicht benannt, obwohl diese international für die Therapieempfehlung in den Leitlinien ihren Niederschlag gefunden haben:

1) Lindholm 2003: Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE)

In der prospektiven, randomisierten, doppelblinden, kontrollierten Head-to-Head-Studie wurden 392 hypertone Patienten (94% davon Erstbehandlung) untersucht. 196 Patienten erhielten Candesartan (16 mg), die andere Gruppe Hydrochlorothiazid (25 mg).

Im Behandlungszeitraum von 12 Monaten kam es zu einem Anstieg der Nüchternwerte von Seruminsulin und Serumglucose und zu ansteigenden Triglycerid- sowie abnehmenden HDL-Werten in der HCT-Gruppe. 7 (4,5%) Patienten in der HCT-Gruppe entwickelten einen Diabetes mellitus (Candesartan: 1 (0,5%) Patient, $p=0,030$), bei 18 Patienten der HCT-Gruppe wurde gemäß WHO-Definition nach 12 Monaten ein metabolisches Syndrom diagnostiziert (Candesartan: 5 Patienten, $p=0,007$). Es gab signifikant weniger Nebenwirkungen in der Candesartangruppe ($p=0,020$).

Wie in Kapitel 3 ausgeführt, ist die willkürliche Festlegung einer Patientenzahl bzw. von Patientenjahren als Einschlusskriterium nicht nachvollziehbar. Die ALPINE-Studie stellt die verfügbare Evidenz zum Vergleich zwischen Diuretika und ARB dar und muss deshalb in die Bewertung mit einbezogen werden.

2) Sever 2001, Dahlöf 2005: Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA)

Prospektive, multizentrische, randomisierte, offene, parallel kontrollierte Studie mit verblindeter Endpunkterhebung, in der 19.257 hypertone Patienten mit mindestens drei weiteren kardiovaskulären Risikofaktoren entweder auf Amlodipin- ($n=9.639$) oder auf Atenololtherapie ($n=9.618$) randomisiert wurden. Die Beobachtungszeit wurde nach 5,5 Jahren (insgesamt 106.153 Patientenjahre) vorzeitig abgebrochen. Gemäß Eskalationsschema wurde dem Amlodipinarm beim Nichterreichen des Zielblutdrucks ein ACE-Hemmer und dem Beta-Blockerarm ein Diuretikum dazugegeben.

Für den primären Studienendpunkt (fataler und nicht fataler Herzinfarkt) gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen. Im Amlodipinarm traten signifikant seltener fatale und nicht fatale Schlaganfälle vor. Weiterhin kamen kardiovaskuläre Ereignisse bzw. kardiovaskuläre Prozeduren signifikant seltener vor, die Gesamtmortalität war signifikant seltener, ebenfalls die Neuentstehung von Diabetes mellitus.

Die auf Amlodipin-basierende Therapie wirkte sich präventiv auf die Entstehung kardiovaskulärer Ereignisse aus und führte zu weniger Diabetes-mellitus-Erkrankungen als die Atenolol-basierende Therapie. Diese Ergebnisse präsentieren die Bedeutung einer optimalen Kombinationstherapie und stellen die Methodenanforderung des IQWiG, bei der Eskalationsschema in den primär untersuchten Armen gleiche Kombination haben zu müssen, in Frage.

3) Pepine 1998 und 2003: International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST)

Prospektive, multizentrische, randomisierte, offene, parallel kontrollierte Studie mit verblindeter Endpunkterhebung, in der 22.576 hypertone Patienten mit koronarer Herzerkrankung (KHK) randomisiert wurden, entweder auf Verapamil- (n=11.267) oder auf Atenololtherapie (n=11.309). Die Beobachtungszeit betrug 24 Monate (insgesamt 61.835 Patientenjahre). Gemäß Eskalationsschema wurde dem Verapamilarm beim Nichterreichen des Zielblutdrucks ein ACE-Hemmer und dem Beta-Blockerarm ein Diuretikum dazugegeben. Bei Vorliegen von Co-Morbiditäten (Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz oder Herzinsuffizienz) durften die Patienten beider Gruppen mit einem ACE-Hemmer therapiert werden. Dies führte dazu, dass in beiden Gruppen der ACE-Hemmer bei 19,1% bzw. 19,2% aller Patienten verabreicht wurde.

Die Studie zeigte weder in primären noch in sekundäre Endpunkten einen signifikanten Vorteil für den einen bzw. anderen Therapiearm. Diabetes mellitus trat signifikant häufiger im Atenololtherapiearm auf. Nach Meinung der Autoren scheint der stärkste Prediktor für die Entwicklung von Diabetes mellitus das Diuretikum gewesen zu sein.

4) Zanchetti 2001 und 2004: Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study (PHYLLIS)

Prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallel kontrollierte Studie, in der 508 hypertone Patienten mit Hypercholesterinämie, asymptomatischer Karotisklerose, aber ohne vorherige, kardiovaskuläre Ereignisse in vier Arme randomisiert wurden. A) Hydrochlorothiazid + Placebo (n=127), B) Fosinopril + Placebo (n=127), C) Hydrochlorothiazid + Pravastatin (n=126) oder D) Fosinopril + Pravastatin (n=126). Die Beobachtungszeit betrug 2,6 Jahre.

80% der Patienten blieben auf einer Monotherapie bis zur letzten Visite, die restlichen 20% der Patienten erhielten Nifedipin. In der Studie zeigte sich eine signifikante Verschlechterung des primären Endpunktes (Intima-Media-Dicke der A. carotis communis sowie der Bifurkation) im Arm, in dem das Diuretikum alleine verabreicht wurde. Dagegen war das Ergebnis in dem ACE-Arm unabhängig von der Gabe eines Statins. Die Studie wirft die Frage auf, warum sich die Addition eines Statins zu dem ACE-Hemmer nicht supportiv auf die Artherosklerose ausgewirkt hat. Die gleiche Frage könnte sich bei allen Studien stellen, welche Hypertonie und Hypercholesterinämie im gleichen Patientenkollektiv testen.

5) Lithell 2003 und 2004: The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE)

Prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, parallel kontrollierte Studie, in der 4.937 ältere (70-89 Jahre), hypertone Patienten mit beeinträchtigter kognitiver Funktion, welche entweder unbehandelt oder unter 12,5 mg Hydrochlorothiazid eine nicht ausreichende Blutdrucksenkung erreicht haben, entweder in den Candesartan- (n=2.477) oder in den Placebo-Arm (n=2.460) randomisiert wurden. Die Beobachtungszeit betrug 3-5 Jahre (insgesamt 18.445 Patientenjahre). Gemäß Eskalationsschema wurde bei nicht ausreichender Blutdrucksenkung zunächst 12,5 mg Hydrochlorothiazid und später jede andere antihypertensive Therapie erlaubt, außer ACE-Hemmer bzw. ARBs.

Für die primären Studienendpunkte der Studie gab es bis auf signifikant reduzierte, nicht tödliche Schlaganfälle im Candesartan-Arm, keine weiteren signifikanten Unterschiede zum Standardtherapie-Arm. In der Subgruppe der Patienten, welche keine Add-on-Therapie erhielten (insgesamt 2.098 Patienten), zeigten sich in der Candesartangruppe signifikant weniger kardiovaskuläre Ereignisse, eine signifikant niedrigere kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität.

2. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien

2.1. Folgende Bewertungen einzelner Studien sind nicht zutreffend und müssen überarbeitet werden

In der ALLHAT-Studie gab es einen erheblichen Anteil von partiellem und vollständigem Cross-over (partieller Cross-over im Diuretikaarm 3,4%-13,2%, im CCB-Arm 6,7%-16,6% und im ACE-Hemmer-Arm 5,8%-15,7%), d.h. Patienten, die in einen Therapiearm randomisiert wurden, erhielten offen im Verlauf der Studie eine Behandlung, die mindestens einen der Vergleichsmedikamente einschloss (ALLHAT 2002, Tabelle 2). Somit sind die Ergebnisse des Vergleichs der Studienarme bei der ITT-Analyse nicht mehr eindeutig den jeweiligen Wirkstoffgruppen zuzuordnen. Die Gabe eines der Vergleichspartner stellt jedoch ein definiertes Ausschlusskriterium gemäß Kapitel 4.1.2 des IQWiG Berichtsplans (Intervention und Vergleichsbehandlung) dar, wonach eine zusätzliche antihypertensive Therapie keine Wirkstoffe aus den in der Studie primär untersuchten Wirkstoffgruppen beinhalten darf.

Wir fordern daher, die ALLHAT-Studie aus der Bewertung auszuschließen. Alternativ muss von diesem Ausschlusskriterium Abstand genommen und andere Studien (z.B. ABNP2), welche aus diesem Grund bislang nicht eingeschlossen wurden, müssen in die Betrachtung einbezogen werden.

In der ALLHAT- und der LIFE-Studie wurden jeweils in einem größeren Ausmaß Patienten mit afro-amerikanischer Abstammung rekrutiert, welche in Deutschland unterrepräsentiert sind. Auf Grund ethnisch unterschiedlicher Wirksamkeit der antihypertensiven Therapie können deren Ergebnisse nicht auf die kaukasische Bevölkerung übertragen werden. Da zu den

Studien jeweils eine Subgruppenauswertung für Patienten unterschiedlicher Ethnien existiert (Wright 2005, Julius 2004), dürfen nur die Ergebnisse für die kaukasische Bevölkerung in die Hauptanalyse eingehen.

Die AASK-Studie darf aus dem gleichen Grund nicht in die Hauptanalyse eingehen. Darüber hinaus soll bei der Darstellung der AASK-Studie zumindest der bis September 2000 mitlaufende dritte Randomisierungsarm mit Amlodipin erwähnt werden. Die Interim-Analyse nach drei Jahren zeigte signifikant bessere Ergebnisse unter ACE-Hemmer vs. CCB bezüglich der Veränderung der glomerulären Filtrationsrate und anderer klinischen Endpunkte (Agodoa 2001).

Für die Darstellung der Hauptergebnisse der VALUE-Studie wurde nur die Publikation von Julius 2004a verwendet. In der Studie ergaben sich jedoch u. a. auf Grund des strikten Behandlungsregimes signifikante Unterschiede in der Blutdrucksenkung, vor allem in den ersten Monaten der Behandlung. Die von Weber et al. publizierte Post-hoc-Analyse mit Matching der Patienten nach den Blutdruckwerten nach sechs Monaten kann einen Anhalt für den Einfluss der Blutdruckunterschiede auf die Unterschiede in den Studienendpunkten geben. Zumindest in der Diskussion wäre das Eingehen auf die Ergebnisse von Weber et al. wünschenswert, welche zeigen, dass die vor Post-hoc-Matching gefundenen Unterschiede im Risiko für Myokardinfarkt und Angina pectoris nicht mehr zu finden waren und das Risiko für Herzinsuffizienz dann sogar unter ARB signifikant geringer ausfiel (Weber 2004).

Zu einigen Endpunkten wurden keine Studien eingeschlossen (Vermeidung von Krankenhausaufenthalten, generell). Wenn jedoch Krankenhausaufenthalte auf Grund spezieller Erkrankungen berücksichtigt worden wären, hätte die LIFE-Studie Daten (z.B. Dahlof 2002) zur Hospitalisierung auf Grund von Angina pectoris und auf Grund von Herzinsuffizienz beitragen können: In der Gesamtgruppe der Studienpatienten zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen ARB und Beta-Blocker (Lindholm 2002). Bei Patienten mit zusätzlichem Diabetes mellitus sowie bei Patienten mit Herzinsuffizienz zeigten sich signifikant weniger Hospitalisierungen unter ARB verglichen mit Beta-Blocker.

2.2. Die vorliegende Evidenz zum Endpunkt Diabetesmanifestation ist im Vorbericht nicht zutreffend dargestellt und interpretiert

Der Endpunkt „Diabetesmanifestation“ wurde im IQWiG-Bericht als Unterpunkt zum Endpunkt „sonstige unerwünschte Wirkungen“ in seiner Wichtigkeit nicht ausreichend beachtet. Patienten mit arterieller Hypertonie weisen oft eine verminderte Glukosetoleranz auf (DeFronzo 1991). Die Co-Morbidität der arteriellen Hypertonie und des Diabetes mellitus ist häufig und das Risiko für ein Neuauftreten von Diabetes mellitus bei Patienten mit arterieller Hypertonie ist um das etwa 2,5-fache erhöht (Gress 2000). Das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse ist bei Patienten mit bereits bestehendem co-morbiden Diabetes mellitus und Patienten mit neu aufgetretenem Diabetes mellitus vergleichbar hoch und erheblich höher als bei Patienten ohne Diabetes mellitus (Verdecchia 2004).

Die Entwicklung eines Diabetes mellitus mit den daraus resultierenden Komplikationen und Folgeerkrankungen (insbesondere der Nephropathie) hat einen enormen Einfluss auf die Ausgabelasten der Gesundheitssysteme entwickelter Industrienationen und damit auch Deutschlands (Palmer 2004, Palmer 2005, Ratzmann 2004, Szucs 2004). Die CoDiM-Studie zeigte, dass die direkten Kosten der Betreuung diabetischer Patienten 2001 rund 31 Milliarden Euro und damit rund 14% der Gesamtausgaben des deutschen Gesundheitssystems betragen (rund 7% der Gesamtausgaben direkt Diabetes-assoziiert, Köster 2006).

Die antihypertensive Therapie kann das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse bei arterieller Hypertonie insbesondere bei Patienten mit zusätzlichem Diabetes mellitus verringern (Adler 2000, Stratton 2000, Stratton 2006). Auch das Risiko der Progression einer Nephropathie, die sowohl durch die arterielle Hypertonie als auch den Diabetes mellitus verursacht bzw. verschlechtert wird, kann günstig beeinflusst werden. Im IQWiG-Vorbericht werden die im Ergebnisteil beschriebenen Daten bezüglich der Diabetesmanifestation in der Darstellung des Vergleichs der Wirkstoffgruppen untereinander nicht erwähnt. (IQWiG 2007, z.B. Seite 145). Begründet wird dies damit, dass man sich auf die in allen Studien berichteten patientenrelevanten Endpunkte beschränke und die nur in einigen Studien berichteten Endpunkte unter Punkt 5.3 darstelle.

In der Diskussion wird der erwiesene Nachteil der Diuretika gegenüber ACE-Hemmern und CCB relativ unwissenschaftlich mit dem Argument entkräftet, dass bereits seit langem bekannt sei, dass kaliuretisch wirkende Diuretika zu einem Anstieg des Blutzuckers führen könnten, was jedoch durch Dosisreduktion, Kaliumsubstitution oder medikamentöse Verhinderung des Serum-Kalium-Verlustes verhindert bzw. reduziert werden könne.

Diese Argumentation ist nicht im Sinne der Patienten. Häufig finden sich bei Patienten mit arterieller Hypertonie bereits weitere Risikofaktoren für ein metabolisches Syndrom inklusive eines Diabetes mellitus mit all den daraus folgenden Komplikationen. Auch die Argumentation mit Daten der SHEP-Studie vs. Placebo reicht unseres Erachtens nicht aus, da es, wie oben genannt, aktive Vergleichsgruppen gab, die günstiger als Diuretika waren.

Es ist mehrfach gezeigt worden, dass ACE-Hemmer und ARB das Risiko eines Neuauftretens von Diabetes mellitus eher verringern (Julius 2001, Scheen 2004, Yusuf 2001) und Diuretika und Beta-Blocker dieses Risiko eher erhöhen (Bengtsson 1984, Neutel 1996).

Studien mit signifikant geringerem Neuauftreten von Diabetes mellitus unter ACE-Hemmern bzw. ARB sind unter anderem die CAPPP-Studie (ACE-Hemmer vs. Beta-Blocker/Diuretikum), die ALLHAT-Studie (ACE-Hemmer vs. CCB und vs. Diuretikum), die LIFE-Studie (ARB vs. Beta-Blocker), die ALPINE-Studie (ARB vs. Diuretikum) und die VALUE-Studie (ARB vs. CCB).

Erklärungsmodelle für die Unterschiede in der Wirkung einzelner Antihypertensiva-Gruppen sind die unterschiedliche Wirkung auf zirkulierende Kinine, die Insulinfreisetzung aus dem Pankreas und periphere Insulinwirkungen (in Tierstudien auch auf PPAR-Gamma, Kurtz 2004).

Die Blockade des Renin-Angiotensin-Systems wird in Verbindung gebracht mit einer Verbesserung der Insulinsensitivität durch einen erhöhten Blutfluss im Muskelgewebe oder eine stärkere Differenzierung der Adipozyten aus Prä-Adipozyten durch eine höhere Konzentration von Adiponectin (wohingegen Diuretika und Beta-Blocker den Blutfluss reduzieren, Lund-Johanson 1987, Mancina 2006). Zweitens scheint die Pankreasfunktion besser erhalten zu bleiben mit einer vermehrten Insulinfreisetzung durch

Kaliumretention oder durch den Schutz vor Glukotoxizität (welche Diuretika verstärken, Scheen 2004) und oxidativem Stress (u. a. durch Hemmung der NAD(P)H-Oxidase).

3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

3.1. Differentialtherapeutische Aspekte und Therapieleitlinien werden im vorliegenden IQWiG-Vorbericht nicht ausreichend berücksichtigt

Der Auftrag der vorliegenden Nutzenbewertung ist „die Betrachtung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als initiale Monotherapie bei Patienten mit essentieller Hypertonie“. Die korrekte Zielpopulation zur Beantwortung dieser Fragestellung wären unbehandelte Hypertoniker ohne relevante Co-Morbiditäten (z.B. Diabetes mellitus, KHK, Schlaganfall). Im vorliegenden Ansatz wurden hauptsächlich Patienten mit Vorbehandlung, teilweise ohne eine Auswaschphase eingeschlossen, so dass eine Aussage zur Art (z.B. Vorliegen einer isolierten systolischen Hypertonie) oder Grad der Therapie völlig ausgeschlossen ist. Laut IQWiG-Vorbericht wurden mehr als 50% der Patienten unter einer Monotherapie nicht ausreichend kontrolliert und folglich mit Kombinationspräparaten behandelt.

Um den Nutzen der unterschiedlichen Monotherapien miteinander vergleichen zu können, hätten nur die Endpunkte der Patienten unter Monotherapie in die Auswertung eingehen dürfen. Die Tatsache, dass ein Patient ursprünglich zu einem Medikament randomisiert wurde, aber anschließend eine Kombinationstherapie (oder gar eine völlig andere antihypertensive Therapie) erhielt, erlaubt keinen Rückschluss auf die Effektivität der Monotherapie, sondern wirft höchstens die Frage auf, welche Kombinationstherapie am sinnvollsten ist. Diese Fragestellung wurde aber nicht untersucht.

Darüber hinaus waren in vielen Studien Co-Morbiditäten, wie Diabetes mellitus, Patienten nach Schlaganfall oder KHK in die Betrachtung einbezogen. Das außer Acht lassen der Co-Morbiditäten und des Schweregrades der Hypertonie bei der Initiierung der Monotherapie steht im Widerspruch zu den derzeit geltenden Leitlinien (Deutsche Hochdruckliga 2006, European Society of Hypertension, European Society of Cardiology 2003, Hunt 2005, National Institute for Health and Clinical Excellence 2006). Gerade für co-morbide Patienten ist der Erhalt der Vielfalt antihypertensiver Substanzen von entscheidender Bedeutung. So wird ein Patient, der eine systolische, chronische Herzinsuffizienz entwickelt, gemäß Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie auf ACE-Hemmer und Beta-Blocker bzw. bei Symptompersistenz zusätzlich auch auf ARB eingestellt (Hoppe 2005).

3.2. Die durchgeführten Metaanalysen kombinieren Ergebnisse aus heterogenen Patientenpopulationen

Ein generelles Problem von Metaanalysen ist die Kombination verschiedener ausgewählter Studien und das Ableiten einer gemeinsamen Aussage (z.B. Therapieeffekt) daraus (Goldman 1979). Unterschiedliche Therapieeffekte bei verschiedenen Studien sind naturgemäß nicht zufällig bedingt, sondern resultieren aus Unterschieden in der Behandlungsmethode, der Studienpopulation (Alter, Geschlecht, Rasse), den Studien-Endpunkten, dem Studien-Design und der Studienqualität (Naylor 1988).

Am Beispiel der im Vorbericht zu einer Meta-Analyse zusammengefassten Studien zum Vergleich ARB vs. CCB (VALUE-Studie, MOSES-Studie) soll dies verdeutlicht werden: In die MOSES-Studie wurden nur Patienten nach zerebrovaskulärem Ereignis eingeschlossen. Die Patienten beider Studien sind damit sehr heterogen. Die Autoren des IQWiG-Berichts bemerkten dies und verwendeten die Ergebnisse der Meta-Analyse dann zum Teil nicht argumentativ (z.B. beim kombinierten kardiovaskulären Endpunkt, IQWiG-Vorbericht 2007, Seite 98). Inkonsequent erscheint dann jedoch die Verwendung der Kennzahlen und deren Darstellung in Grafiken.

3.3. Das Verfahren der Nutzenbewertung ist nicht transparent

Die Konkretisierung des IQWiG-Bewertungsauftrages erfolgte in Absprache mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA). Details der Konkretisierung sind nicht veröffentlicht worden. Der Berichtsplan zum Bewertungsauftrag des G-BA wurde allein durch das IQWiG erstellt. Die Veröffentlichung erfolgte am 24.08.2005, ergänzt um die Amendments vom 13.02.2006 und 10.07.2006. Die Konkretisierung der Fragestellung, die Festlegung der Zielkriterien und der Bewertungsbasis sind für AstraZeneca nicht nachvollziehbar, da diese eine Abbildung der Alltagswirksamkeit der untersuchten Therapieoptionen nicht zulassen. Die Festlegung einer Mindestpatientenzahl stellt eine willkürlich Einschränkung der Bewertungsbasis dar, die wertvolle Evidenz ausschließt (vgl. hierzu Kapitel 2). Die Definition der Diuretika als Vergleichsstandard für die Nutzenbewertung (IQWiG-Vorbericht 2007, Seite 4) wird nicht näher erläutert. Die Begründung für die Auswahl des Vergleichsstandards muss im Rahmen der Erstellung eines Berichtsplans erfolgen und mit allen Beteiligten diskutiert werden.

Welche externe Expertise von Ärzten, Patienten oder Herstellern in die Erstellung des Berichtsplans eingeflossen ist, wurde nicht veröffentlicht. Im Vorbericht wurde erwähnt, dass an der Erstellung des Vorberichts externe Expertise beteiligt war, jedoch kann nicht nachvollzogen werden, durch wen, wie und an welcher Stelle diese in den Vorbericht eingeflossen ist. Entgegen dem Berichtsplan wurde darauf verzichtet, Hersteller von blutdrucksenkenden Medikamenten bezüglich unpublishierter Daten anzufragen. Dies stellt eine unzulässige Abweichung vom Berichtsplan dar, deren Konsequenz auf die Ergebnisse nicht absehbar ist.

Die Bewertung der Studien- und Publikationsqualität im IQWiG-Vorbericht ist im Einzelnen kaum nachvollziehbar. Trotz Übersichtstabellen mit Daten der Studien fehlen eindeutige Begründungen für die Bewertung der individuellen Studien, sowie die Bewertung der einzelnen Qualitätskriterien. Bewertungs- und Extraktionsbögen finden sich im Bericht nicht, so dass die Bewertung insgesamt als intransparent zu beurteilen ist. So wurden z.B. Studien mit fehlender Verblindung (z.B. HAPPY-Studie) oder nur einfacher (z.B. MRC-Studie) und solche mit doppelter (z.B. LIFE-Studie) Verblindung jeweils in die Kategorie „leichte Mängel“ eingeordnet. Für die LIFE-Studie dagegen ist die Einordnung in die Kategorie „leichte Mängel“ nicht nachvollziehbar.

Im Methodenteil wird beschrieben, dass bei Studien der Kategorisierung „grobe Mängel“ die Gesamtaussage grundsätzlich in Frage zu stellen sei, auch wenn die Mängel behoben werden würden. Somit stellt sich die Frage, wie die Ergebnisse der so bewerteten Studien (SHELL-Studie 2003; UKPDS-Studie 1998; JMIC-Studie 2004) interpretiert werden sollen bzw. wie diese interpretiert wurden.

3.4. Das Fazit stellt eine unzulässige Verallgemeinerung dar und muss korrigiert werden

Im IQWiG-Vorbericht wird die Schlussfolgerung vermerkt, dass Diuretika die einzigen untersuchten Wirkstoffgruppen sind, die bei keinem Therapieziel einer anderen Wirkstoffgruppe unterlegen waren. Diese Schlussfolgerung ist unzutreffend und muss korrigiert werden.

Neben weiteren Argumenten, die insbesondere in den Kapiteln 1 und 2 dieser Stellungnahme ausgeführt werden, ist selbst im IQWiG-Vorbericht festgestellt worden, dass Diuretika den ACE-Hemmern und CCB signifikant unterlegen waren (IQWiG-Vorbericht 2007, Seiten 106 und 107). Insgesamt erscheint das Argument, dass diejenige Wirkstoffgruppe empfohlen wird, welche als einzige in keinem der festgelegten Endpunkte eine Unterlegenheit gegenüber einer anderen Wirkstoffgruppe zeigt, implausibel. Auch das Fazit, dass Diuretika die Wirkstoffgruppe mit dem am besten belegtem Nutzen seien (IQWiG-Vorbericht 2007, Seite 172), ist nicht nachvollziehbar. Gerade wenn zu einigen Vergleichen gar keine Studien berücksichtigt wurden (z.B. Diuretika vs. ARB), kann diesbezüglich keine Aussage zum Nutzen getroffen werden. Zudem werden mit solcher Argumentation belegte Vorteile von Wirkstoffgruppen in einzelnen wichtigen Endpunkten nicht ausreichend gewürdigt. Ein wichtiger methodischer Hinweis ist zudem, dass die eingeschlossenen Studien allesamt auf statistische Überlegenheit getestet wurden. Somit ist das Nichtfinden eines Unterschiedes kein Beweis für eine fehlende Über- oder Unterlegenheit.

Im IQWiG-Vorbericht wird ein Vergleich mit den Ergebnissen der NICE-Guideline 2006 diskutiert (NICE 2006). Die Autoren beschreiben Unterschiede in der Methodik (z.B. bei Ein- und Ausschlusskriterien der Studien). Die Ergebnisse unterscheiden sich jedoch nur in wenigen Endpunkten (z.B. in Bezug auf Herzinsuffizienz und Schlaganfall). Demzufolge ist nicht nachvollziehbar, weshalb die jeweiligen Schlussfolgerungen der beiden Berichte stark divergieren. In der NICE-Guideline werden für Patienten unter 55 Jahren ACE-Hemmer (oder ARB bei Unverträglichkeit von ACE-Hemmern) als erste Wahl empfohlen (Empfehlungsgrad C). Bei Patienten ab 55 Jahren oder afro-amerikanischer Ethnie werden CCB oder Thiazid-Diuretika als Mittel der ersten Wahl genannt (Empfehlungsgrad A).

3.5. Die alleinige Berücksichtigung von randomisierten, kontrollierten Studien ist nicht ausreichend für die Beurteilung der Alltagswirksamkeit und der Verträglichkeit der untersuchten Therapieoptionen

Der Erfolg einer therapeutischen Intervention – gleichgültig ob medikamentös oder nicht-medikamentös - hängt von der Therapieadhärenz des Patienten ab. Dies beruht auf der einfachen Erkenntnis, dass eine nicht-durchgeführte Therapie keinen Nutzen für den Patienten entfalten kann.

Die Wichtigkeit einer konsequenten Blutdrucksenkung hat die Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration in einer Metaanalyse 2003 deutlich zeigen können. Es zeigte sich, dass die Behandlung unabhängig von der Art der angewandten, üblichen antihypertensiven Therapie das Risiko gesamt-kardiovaskulärer Ereignisse senkt und stärkere Blutdrucksenkung auch mit einer stärkeren Risikoreduktion verbunden ist.

Der Aspekt der Therapietreue von Hochdruckpatienten ist von großer Bedeutung, da eine Reihe von Untersuchungen (Bloom 1998, Elliott 2007, Hasford 2002, Perreault 2005) gezeigt haben, dass lediglich ein Bruchteil der Patienten die Medikamente zur Behandlung des Bluthochdrucks gemäß den ärztlichen Vorgaben einnehmen. Die potenzielle Wirkung der Arzneimittel und der resultierende Patientennutzen sind somit deutlich eingeschränkt. Die Therapietreue ist kein Wert an sich, sondern stellt eine relevante Einflussgröße für das Therapieergebnis einer therapeutischen Intervention dar (z.B. DiMatteo 2002).

Mangelnde Therapietreue der Patienten kann insbesondere auf Probleme der Verträglichkeit der verwendeten Therapieoptionen zurückgeführt werden. Dies wird auch im IQWiG-Vorbericht (IQWiG-Vorbericht 2007, Seite 168) deutlich gemacht. Trotz dieser richtigen Erkenntnis wird dem wichtigen Aspekt der Therapieadhärenz im Vorbericht leider keine Rechnung getragen.

Die voreilige Festlegung der Einschlusskriterien für die relevanten Studien im IQWiG-Berichtsplan auf RCT nimmt die Möglichkeit einer am Patientennutzen orientierten Betrachtung der untersuchten Therapieoptionen. Die hohe interne Validität der RCT steht einer sehr eingeschränkten externen Validität (z.B. durch Selektion der Patienten gemäß der Ein- und Ausschlusskriterien oder durch die intensive Aufklärung der Patienten bei Studieneinschluss) gegenüber. Sehr deutlich wird dies anhand eines speziell entwickelten Compliance-Kits, das im Rahmen der ALLHAT-Studie zum Einsatz kam (Lusk 2004). Die Alltagswirksamkeit der untersuchten Therapieoptionen mit den auftretenden Unterschieden in der Therapieadhärenz kann in dieser Studie nicht gemessen werden.

Da es insbesondere vor dem Hintergrund der Verwendung der Ergebnisse durch den G-BA – gemäß Berichtsplan die Aufgabe des IQWiG ist, die vorliegenden Therapieoptionen hinsichtlich ihrer Alltagswirksamkeit zu untersuchen, ist die Bewertungsbasis um nicht-interventionelle Studien (wie z.B. Beobachtungs-, Register- und Kohortenstudien) mit höherer externer Validität zu ergänzen (vgl. hierzu Kapitel 1).

3.6. Unterschiede in der Verträglichkeit der untersuchten Wirkstoffklassen werden nicht ausreichend berücksichtigt

Neben der Wirksamkeit ist die Verträglichkeit eines Medikaments für die Patienten eine Grundvoraussetzung für eine positive Nutzen-Risiko-Bewertung und somit für die Zulassung von Arzneimitteln. Da klinische Studien unter kontrollierten Bedingungen durchgeführt und vor allem die teilnehmenden Patienten durch Ein- und Ausschlusskriterien selektiert werden, ist die Aussagekraft einer klinischen Studie aufgrund der Fallzahl im Patientenkollektiv limitiert. Im Gegensatz dazu liefern Beobachtungsstudien Informationen zur breiten Anwendung eines Arzneimittels, da auf Basis der konkreten Zulassung ein wesentlich breiteres Patientenspektrum beobachtet wird.

Beobachtungsstudien erhöhen somit die Arzneimittelsicherheit, da sie Informationen über die breite Anwendung eines Arzneimittels unter Alltagsbedingungen liefern und auf diese Weise zu einer Vervollständigung des Nebenwirkungsprofils eines Arzneimittels beitragen.

Es sind nur wenige Fälle einer schwerwiegenden Nebenwirkung erforderlich, um ein Medikament vom Markt zu nehmen. Der im Berichtsplan erwähnte Fall einer Marktrücknahme wegen schwerwiegender Nebenwirkungen ist ein Beispiel dafür. Die dort angesprochene Rücknahme von Mibefradil beruht nicht auf Nebenwirkungen, welche in RCT berichtet wurden, sondern auf strukturierten Erfassungen von Spontanmeldungen und Daten laufender Studien durch den Hersteller und die Federal Drug and Food Agency (FDA).

Durch die gesetzlich vorgeschriebene Meldepflicht von Nebenwirkungen sowie die regelmäßige Vorlage von Sicherheitsberichten durch den Hersteller werden die zuständigen Zulassungsbehörden (BfArM bzw. PEI) in Deutschland stets über den aktuellen Stand zur Arzneimittelsicherheit informiert. Neue Sicherheitsaspekte finden auf diesem Wege beispielsweise Eingang in die BfArM-Mustertexte sowie in die Fachinformationen der einzelnen Wirkstoffe. Die Angaben in den Fachinformationen geben hier wertvolle Hinweise zur Verträglichkeit der Wirkstoffklassen, die im IQWiG-Vorbericht zu berücksichtigen sind.

Der Anlage ist exemplarisch für jede Wirkstoffklasse je eine Fachinformation beigelegt (Atacand[®], Acerbon[®], Concor[®], Norvasc[®], Esidrix[®]). Aus diesen Fachinformationen lässt sich ersehen, dass sich die Wirkstoffgruppen im Abschnitt „Nebenwirkungen“ sowohl qualitativ als auch quantitativ unterscheiden. Dies ist in dem Vorbericht nicht ausreichend berücksichtigt worden.

Wie in der folgenden Tabelle aufgeführt, unterscheiden sich die einzelnen Wirkstoffklassen beispielsweise bei den folgenden Nebenwirkungen, die für den Patienten direkt relevant sind bzw. relevant werden können, hinsichtlich der Häufigkeit des Auftretens. Das Auftreten der Nebenwirkungen kann im Hinblick auf die Durchführung einer Dauertherapie entscheidend sein.

Tabelle 1: Vergleichende Darstellung von Nebenwirkungen nach Wirkstoffklassen (nach Fachinformationen)

	ARB	ACE-Hemmer	BB	CCB	Thiazid-Diuretika
Husten	---	häufig	---	sehr selten	---
Potenzstörungen	---	gelegentlich	selten	gelegentlich	gelegentlich
Hyperglykämie	---	---	---	sehr selten	sehr häufig
Gastrointestinale Nebenwirkungen, z.B.					
Appetitlosigkeit	---	---	---	---	häufig
Bauchschmerzen	---	gelegentlich	---	häufig	häufig
Durchfall	---	häufig	häufig	gelegentlich	häufig
Durst	---	---	---	---	häufig
Erbrechen	---	häufig	häufig	gelegentlich	häufig
Gastritis	---	---	---	sehr selten	---
Gingiva-Hyperplasie	---	---	---	sehr selten	---
intestinales Angioödem	---	sehr selten	---	---	---
krampfartige Beschwerden	---	---	---	---	häufig
Mundtrockenheit	---	selten	---	gelegentlich	häufig
Pankreatitis	---	sehr selten	---	sehr selten	---
Übelkeit	sehr selten	gelegentlich	häufig	häufig	häufig
Verdauungsstörungen	---	gelegentlich	---	gelegentlich	---
Verstopfung	---	---	häufig	---	---
Völlegefühl	---	---	---	gelegentlich	---
Elektrolytstörungen	häufig	gelegentlich	---	---	sehr häufig
insbesondere	Hyperkaliämie	Hyperkaliämie			Hyperkalzämie Hypermagnesiurie Hypochlorämie Hypokaliämie Hypomagnesiämie Hyponatriämie

Bei der Wirkstoffgruppe der Thiazid-Diuretika sind besonders die unerwünschten Wirkungen auf den Elektrolythaushalt und den Blutzuckerspiegel hervorzuheben, da sie bei einer Langzeittherapie regelmäßige Kontrollen der Serumelektrolyte (insbesondere Kalium-, Natrium-, Kalzium-Ionen) sowie des Blutzuckers und gegebenenfalls therapeutische Interventionen erfordern.

Die Verträglichkeit der unterschiedlichen Wirkstoffklassen ist von entscheidender Bedeutung für die IQWiG-Nutzenbewertung und für die Therapieadhärenz von Hypertonikern im Alltag. Wir fordern daher eine angemessene Berücksichtigung dieses relevanten Parameters.

Anhang: Literaturverzeichnis

Adler AI, Stratton IM, Neil HA et al. Association of systolic blood pressure with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 36): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 412-419.

Agodoa LY, Appel L, Bakris GL et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285: 2719-2728.

ALLHAT. 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.

ANBP2. Australian comparative outcome trial of angiotensin-converting enzyme inhibitor- and diuretic-based treatment of hypertension in the elderly (ANBP2): objectives and protocol. Management Committee on behalf of the High Blood Pressure Research Council of Australia. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 1997 Feb;24(2):188-92.

Bengtsson C, Blohme G, Lapidus L et al. Do antihypertensive drugs precipitate diabetes? *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 289: 1495-1497.

Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al. Cardiovascular Outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of Patients with Type 2 Diabetes and Overt Nephropathy. *Ann Intern Med*. 2003;138:542-549.

Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362: 1527–35.

Bloom BS. Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy. *Clin Ther*. 1998 Jul-Aug;20(4):671-81.

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.

Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895–906.

DeFronzo RA, Ferrannini E. Insulin resistance. A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes Care* 1991; 14: 173-194.

Deutsche Hochdruckliga, Deutsche Hypertonie Gesellschaft, Deutsches Kompetenzzentrum Hypertonie. Empfehlungen zur Hochdruckbehandlung 2006, www.paritaet.org/RR-Liga/hypertonie-leitlinien05.pdf

Di Matteo R, Giordani P J, Lepper H S, et al. Patient adherence and medical treatment outcomes. *Medical Care* 2002;40:794-811.

Elliott WJ, Plauschinat CA, Skrepnek GH, et al. Persistence, Adherence, and Risk of Discontinuation Associated with Commonly Prescribed Antihypertensive Drug Monotherapies. *J Am Board Fam Med*. 2007 Jan-Feb;20(1):72-80.

European Society of Hypertension – European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21(6): 1011-1053.

Fachinformation zu Acerbon® Cor, Acerbon® 2,5 mg, Acerbon® 5 mg, Acerbon® 10 mg, Acerbon® 20 mg (Stand: Februar 2005)

Fachinformation zu Atacand® 4 mg, Atacand® 8 mg, Atacand® 16 mg, Atacand® PROTECT 32 mg Tabletten (Stand: Mai 2006).

Fachinformation zu Concor® 5, Concor® 10 (Stand: März 2005).

Fachinformation zu Esidrix® (Stand: Februar 2004).

Fachinformation zu Novarsc® 5 mg (Stand: Februar 2006).

Fukui T, Rahman M, Hayashi K et al. Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan(CASE-J) Trial of Cardiovascular Events in High-Risk Hypertensive Patients: Rationale, Design, and Methods. *Hypertens Res* 2003; 26 (12):979-990.

Goldman L, Feinsein AR. Anticoagulants and myocardial infarction: the problems of pooling, drawing, and floating. *Ann Intern Med* 1979; 90(1):92-94.

Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, et al. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis Risk in Communities Study*. *N Engl J Med* 2000; 342: 905-912.

Hasford J, Mimran A and Simons WR. A population-based European cohort study of persistence in newly diagnosed hypertensive patients. *Journal of Human Hypertension* 2002; 16, 569–575.

Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, et al. in Zusammenarbeit mit der Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiologie* 94:488–509 (2005).

Hunt SA, Abraham WT, Chin MH, et al. ACC/AHA 2005 guideline update for the diagnosis and management of chronic heart failure in the adult—summary article. A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines (writing committee to update the 2001 guidelines for the evaluation and management of heart failure). *J Am Coll Cardiol* 2005;46:1116-43.

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

Julius S, Alderman MH, Beevers G, et al. Cardiovascular Risk Reduction in Hypertensive Black Patients With Left Ventricular Hypertrophy The LIFE Study. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Mar 17;43(6):1047-55.

Julius S, Majahalme S, Palatini P. Antihypertensive treatment of patients with diabetes and hypertension. *Am J Hypertens* 2001; 14: 310S-316S.

Julius^(a) S, Kjeldsen SE, Michael Weber M, et al. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363: 2022–31.

Koster I, von FL, Ihle P, Schubert I et al. The cost burden of diabetes mellitus: the evidence from Germany-the CoDiM Study. *Diabetologia* 2006; 49: 1498-1504.

Kurtz TW, Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin-angiotensin system. *J Hypertens* 2004; 22: 2253-2261.

Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-860.

Lewis EJ, Lewis JB Treatment of diabetic nephropathy with angiotensin II receptor antagonist. *Clin Exp Nephrol* 2003; 7:1–8.

Lindholm LH, Ibsen H, Dahlof B et al. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359: 1004-1010.

Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P et al. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *J Hypertens* 2003; 21:1563-1574.

Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *Journal of Hypertension* 2003; 21:875–886.

Lithell H, Hansson L, Skoog I, et al. The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE); outcomes in patients not receiving add-on therapy after randomization. *Journal of Hypertension* 2004; 22:1605–1612.

Lund-Johansen P. The role of drugs in countering adverse pathophysiological profiles: influence on hemodynamics. *Am Heart J* 1987; 114: 958-964.

Lusk C M, Bettencourt J, Carroll L, et al. The Adherence Survival Kit. *Applied Clinical Trials* 2004; 13: 1-8.

Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2006; 24: 3-10.

National Institute for Health and Clinical Excellence, NICE clinical guideline 34 - Management of hypertension in primary care, 2006.

Naylor CD. Two Cheers for meta-analysis: problems and opportunities in aggregating results of clinical trials. *Can Med Assoc J* 1988; 138: 891-895 .

Neutel JM. Metabolic manifestations of low-dose diuretics. *Am J Med* 1996; 101: 71S-82S.

Ogihara T. Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan(CASE-J) Trial of Cardiovascular Events in High-Risk Hypertensive Patients: First results. *ISH* 2006.

Palmer AJ, Tucker DM, Valentine WJ, et al. Cost-effectiveness of irbesartan in diabetic nephropathy: a systematic review of published studies. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2005; 20: 1103-1109.

Palmer AJ. Cost-effectiveness of irbesartan in type II diabetic nephropathy with hypertension. A Spanish perspective. *Nefrologia* 2004; 24: 231-238.

Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA*. 2003 Dec 3;290(21):2805-16.

Pepine CJ, Handberg EM, Marks RG, et al. Rationale and Design of the International Verapamil SR/Trandolapril Study (INVEST): An Internet-Based Randomized Trial in Coronary Artery Disease Patients With Hypertension. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Nov;32(5):1228-37.

Perreault S, Lamarre D, Blais L, et al. Persistence with Treatment in Newly Treated Middle-Aged Patients with Essential Hypertension. *Ann Pharmacother* 2005;39:1401-8.

Ratzmann K-P, Pirk O, Carels J, et al. Einsparpotenziale in der Therapie hypertoner Typ-2-Diabetiker aufgrund verzögerter terminaler Niereninsuffizienz. *PharmacoEconomics* 2004; 2: 43-52.

Rodby RA, Rohde RD, Clarke WR, et al. The Irbesartan Type II Diabetic Nephropathy Trial: study design and baseline patient characteristics. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 487-497.

Scheen AJ. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the Renin-Angiotensin system. *Drugs* 2004; 64: 2537-2565.

Sever PS, Dahlöf B, Poulter NR, et al. Rationale, design, methods and baseline demography of participants of the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial. *J Hypertens* 2001; 19:1139±1147.

Stratton IM, Adler AI, Neil HA et al. Association of glycaemia with macrovascular and microvascular complications of type 2 diabetes (UKPDS 35): prospective observational study. *BMJ* 2000; 321: 405-412.

Stratton IM, Cull CA, Adler AI, et al. Additive effects of glycaemia and blood pressure exposure on risk of complications in type 2 diabetes: a prospective observational study (UKPDS 75). *Diabetologia* 2006; 49: 1761-1769.

Szucs TD, Sandoz MS, Keusch GW. The cost-effectiveness of losartan in type 2 diabetics with nephropathy in Switzerland--an analysis of the RENAAL study. *Swiss Med Wkly* 2004; 134: 440-447.

Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004; 43: 963-969.

Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363: 2049-2051.

Wikstrand J, Warnold I, Tuomilehto J, et al. Metoprolol versus thiazide diuretics in hypertension. Morbidity results from the MAPHY Study. *Hypertension* 1991 Apr;17(4):579-88.

Wing LMH, Reid CM, Ryan P et al. A Comparison of Outcomes with Angiotensin-Converting–Enzyme Inhibitors and Diuretics for Hypertension in the Elderly. *N Engl J Med* 2003;348:583-92.

Wright JT Jr., Dunn JK, Cutler JA, et al. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. *JAMA*. 2005 Apr 6;293(13):1595-608.

Yusuf S, Gerstein H, Hoogwerf B et al. Ramipril and the development of diabetes. *JAMA* 2001; 286: 1882-1885.

Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, et al. Different Effects of Antihypertensive Regimens Based on Fosinopril or Hydrochlorothiazide With or Without Lipid Lowering by Pravastatin on Progression of Asymptomatic Carotid Atherosclerosis: Principal Results of PHYLLIS--A Randomized Double-Blind Trial. *Stroke* 2004;35:2807-2812.

Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, et al. Systolic and pulse blood pressures (but not diastolic blood pressure and serum cholesterol) are associated with alterations in carotid intima±media thickness in the moderately hypercholesterolaemic hypertensive patients of the Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study. *Journal of Hypertension* 2001; 19:79±88.

4.2.3 Bayer Vital GmbH

Autoren:

Dr. Eva Mühlhofer

Dr. Ralf Blanke

Adresse:

Bayer Vital GmbH

Dr. Inga-Marion Thate-Waschke

Gebäude D162

51368 Leverkusen

1) Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

a. ANBP-2-Studie^[1]

Diese Studie wurde laut Vorbericht nachträglich aus der Auswertung ausgeschlossen, da die Gabe des Diuretikums nicht auf nur eine Gruppe beschränkt war, sondern Diuretika auch in der Vergleichsgruppe als dritte Eskalationsstufe verwendet werden konnten. Von diesem Sachverhalt waren jedoch weniger als 6% der Patienten in der ACE-Hemmer-Gruppe betroffen. Der Ausschluss dieser Studie ist nicht gerechtfertigt, da auch in der in den Vorbericht aufgenommenen ALLHAT-Studie bei 8,5 – 24,2% (!) der Patienten Wirkstoffe verwendet wurden, die zu den für die jeweils anderen Interventionsgruppen randomisierten Wirkstoffklassen gehörten („full / partial crossovers“). Ein Ausschluss der ANBP-2-Studie aus den im Vorbericht angeführten Gründen würde somit bei gleicher Anwendung der durch das IQWiG selbst aufgestellten Methodengrundsätze auch den Ausschluss der ALLHAT-Studie nach sich ziehen müssen, auf die sich die Schlussfolgerungen des Vorberichts vor allem hinsichtlich der Bewertung der Diuretika wesentlich beziehen. Akzeptiert man dagegen die ALLHAT-Studie, muss auch die ANBP-2-Studie Berücksichtigung finden.

Die ANBP-2-Studie zeigte trotz gleich starker Blutdrucksenkung eine Überlegenheit der ACE-Hemmer im Vergleich zu Diuretika bei Männern für den primären Zielparameter (kardiovaskuläres Ereignis oder Tod).

Die Aussage des Vorberichts, Diuretika seien „die einzigen der untersuchten Wirkstoffgruppen, die bei keinem Therapieziel einer anderen Wirkstoffgruppe unterlegen waren“, kann somit nicht aufrechterhalten werden.

b. ASCOT-BPLA-Studie^[2]

Die ASCOT-BPLA-Studie wurde mit der Begründung ausgeschlossen, dass das Eskalationsschema zwischen Interventions- und Kontrollgruppe unterschiedlich gewesen sei.

Die Sinnhaftigkeit der Forderung nach einem gleichen Eskalationsschema nach randomisierter Zuordnung der Monotherapie als Kriterium für die Aufnahme großer Interventionsstudien in die Auswertung muss in Frage gestellt werden. Um pharmakologisch sinnvoll zu sein erfordert jede Basistherapie eine andere Eskalation. Die methodisch einwandfrei durchgeführte ASCOT-BPLA-Studie stellt sowohl hinsichtlich der Zahl der in dieser Studie behandelten Patienten (N=19.257), der Länge der Beobachtungszeit (median 5,5 Jahre, 106.153 Patientenjahre) als auch wegen des Ergebnisses (vorzeitiger Studienabbruch aus ethischen Gründen wegen schlechteren Abschneidens der Betablocker/Diuretika Therapie, in der über 2/3 der gesamten Anwendungsdauer hinweg Bendroflumethiazid eingenommen worden war) einen inhaltlich derart grundlegenden Beitrag für die Beurteilung unterschiedlicher antihypertensiver Therapieschemata dar, dass sie nicht allein aufgrund eines nachträglich durch das IQWiG aufgestellten und zudem in sonstigen vergleichbaren Metaanalysen nicht gebräuchlichen Kriteriums aus der Betrachtung ausgeschlossen werden darf.

In der ASCOT-BPLA-Studie wies die primär mit einem Calcium-Antagonisten und einem ACE-Hemmer behandelte Gruppe gegenüber der primär mit einem Beta-Blocker und einem Diuretikum behandelten Gruppe eine signifikant um ca. 10% verringerte Gesamtsterblichkeit, eine signifikant um ca. 25% niedrigere

kardiovaskuläre Sterblichkeit, und eine signifikant um ca. 23% reduzierte Schlaganfallrate auf. Ein Diabetes mellitus Typ 2 wurde während der Behandlung um 29% häufiger unter der Beta-Blocker/Diuretikum – basierten Therapie neu diagnostiziert ($p < 0,0001$).

Auch wenn eine kausale Zuordnung der beobachteten Unterschiede in dieser Studie schwerer fallen mag als in anderen Studien, tritt die Unterlegenheit des Diuretikum-basierten Therapiearmes deutlich zutage. Wegen der oben genannten Gründe muss diese Studie in die Analyse eingeschlossen werden.

c. SYST-EUR^[3], SHEP^[4]

Die isolierte systolische Hypertonie stellt die häufigste Erscheinungsform der Hypertonie bei älteren Patienten dar und spielt daher für die Beurteilung einer angemessenen antihypertensiven Therapie eine wichtige Rolle.

Von den im Vorbericht eingeschlossenen Studien bezieht sich dagegen nur eine Studie (SHELL), die zudem noch als mit “groben Mängeln” behaftet eingestuft wird, auf diese umfangreiche Patientengruppe.

Angemessen wäre es daher, weitere Studien zur Behandlung der isolierten systolischen Hypertonie mit einzubeziehen. Sowohl die SHEP-Studie (N=4736) als auch die SYST-EUR-Studie (N=4695) belegen für große Patientenkollektive den Nutzen einer Diuretika-basierten (SHEP) wie einer Calcium-Antagonisten-basierten (SYST-EUR) Therapie bei dieser Hypertonieform. Beide Studien wurden nicht in den Vorbericht aufgenommen, da sie nicht gegen eine medikamentöse Vergleichstherapie, sondern gegen Placebo durchgeführt worden waren. Sie enthalten jedoch wichtige therapierelevante Aussagen, indem sie unter anderem die besondere Bedeutung einer ausreichenden antihypertensiven Therapie bei Diabetes mellitus Typ 2 unterstreichen. Bei dieser Untergruppe in der SYST-EUR-Studie das Schlaganfall-Risiko durch die Gabe eines Kalziumantagonisten mit -73% gegenüber Placebo fast doppelt so stark gesenkt wie bei der Gesamtheit aller Patienten (-42%)^[5].

Dies ist ein Beispiel dafür, dass durch den Ausschluss Placebo-kontrollierter Studien unnötigerweise auf bedeutende Informationen zur Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit der eingesetzten Antihypertensiva verzichtet wird, insbesondere bei bestimmten Patientengruppen. Der Einwand, dass Placebo-kontrollierte Studien keinen direkten Vergleich zwischen verschiedenen Wirkstoffen erlauben, kann in Anbetracht des methodischen Instruments der Netzwerk-Metaanalyse nicht aufrechterhalten werden. Netzwerk-Metaanalysen erlauben durch die Berücksichtigung Placebo-kontrollierter Studien auch Vergleiche verschiedener Therapien untereinander.

d. IDNT-Studie^[6]

Die IDNT-Studie wurde offenbar aus zwei Gründen von der Analyse des Vorberichts ausgeschlossen, einmal weil es sich um einen “Placebo”-Vergleich handelte, zum anderen weil der als Einschlusskriterium geltende systolische Blutdruckwert (>135 mm Hg) nicht dem durch das IQWiG festgelegten Grenzwert (>140 mm Hg) entsprach.

Beide Ausschlussgründe erweisen sich für eine sachorientierte Analyse als unberechtigt: Die “Placebo”-Vergleichsgruppe erhielt keine Placebo-Behandlung, sondern eine antihypertensive Therapie mit den gleichen Blutdruckzielwerten wie in den beiden übrigen, Amlodipin- bzw. Irbesartan-basierten Studienarmen, die

allerdings keine Calcium-Antagonisten oder am Renin-Angiotensin-System angreifende Wirkstoffe enthalten durfte.

Der in der Studie als Einschlusskriterium vorgegebene systolische Blutdruckwert von >135 mm Hg entspricht zwar nicht dem vom IQWiG vorgegebenen Grenzwert von >140 mm Hg, dafür aber den von allen internationalen Fachgesellschaften (z.B. WHO/ISH, JNC VII) für Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und Nephropathie für eine antihypertensive medikamentöse Therapie angesetzten Interventionsgrenzen. Es ist nicht zu akzeptieren, dass international anerkannte und unumstrittene, dem medizinischen Erkenntnisstand entsprechende Therapiekriterien für die Behandlungsbedürftigkeit einer Hypertonie zum Ausschluss von nach diesen Kriterien angelegten Studien von einer Analyse zur Optimierung der Bluthochdrucktherapie führen, wie sie sich das IQWiG zum Ziel gesetzt hat. Im Übrigen zeigen die Basisdaten der in IDNT aufgenommenen Patienten, dass mit einem mittleren systolischen Ausgangsblutdruck von 158 – 160 mm Hg auch der im Vorbericht geforderte systolische Grenzwert in allen drei Vergleichsgruppen faktisch weit überschritten wurde.

Die IDNT-Studie belegt bei einer für diese Fragestellung sehr großen Patientenzahl (N=1.715, mit 567 - 579 Patienten in den Vergleichsgruppen), dass durch die Behandlung mit einem AT1-Rezeptorblocker die Progression der diabetischen Nephropathie signifikant im Vergleich zu einer Therapie mit Amlodipin oder verschiedenen Antihypertensiva (in erster Linie Diuretika und Beta-Blocker) signifikant verlangsamt werden kann (Reduktion des primären kombinierten Endpunktes um 20 bzw. 23%, Senkung des Risikos einer Verdopplung des Serumkreatinins um 33 bzw. 37%).

Ein Ausschluss dieser Studie aus der Bewertung der verschiedenen Antihypertensivgruppen wegen eines sachlich nicht zu begründenden formalen Ausschlusskriteriums würde die Negierung einer der wichtigsten Erkenntnisse der letzten Jahre zur optimalen Hochdrucktherapie in besonderen Risikogruppen bedeuten, die mittlerweile Eingang in alle Therapierichtlinien der maßgeblichen internationalen Fachgesellschaften gefunden hat.

Vor allem die Verlangsamung des Fortschreitens der Nephropathie lässt einen sowohl therapeutisch als auch wirtschaftlich erheblichen Nutzen erwarten, da der Übergang in die Dialysepflichtigkeit mit die kostspieligste Folgekomplikation eines Diabetes mellitus Typ 2 darstellt.

e. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis^[7]

Diese Analyse führt zu dem Ergebnis, dass im Verlauf von durchschnittlich 4 Jahren in dem mit Diuretika behandelten Kollektiv bei 20% mehr Patienten ein Diabetes mellitus Typ 2 aufgetreten war als in der Placebo-Gruppe. Nach Anwendung von β -Blockern lag der Anteil der Betroffenen immerhin noch um 10% über Placebo. Hingegen war das Diabetes-Risiko der Patienten die AT1-Rezeptorblocker erhalten hatten um 20% niedriger als unter Placebo. Unter ACE-Hemmern traten 10% weniger neue Diabetes-Fälle auf als unter Placebo, und Calcium-Antagonisten zeigten keinen nennenswerten Einfluss auf die Diabetes-Inzidenz.

Demnach liegt der Anteil der Betroffenen unter Diuretika-Therapie fast doppelt so hoch wie unter modernen Therapie-Prinzipien und auch noch erheblich höher als unter Placebo. Dies belegt, dass Diuretika nicht nur anderen antihypertensiven

Wirkstoffgruppen in dieser Beziehung unterlegen sind, sondern sogar ein zusätzliches Risikopotential beinhalten.

Unter dieser Datenlage ist es ein Unterschied, ob sich ein Arzt nach individuell vorgenommener Risikoanalyse bei einem Patienten gezielt für ein Diuretikum (oder ein anderes Antihypertensivum) als Mittel der ersten Wahl entscheidet, oder ob unkritisch für das gesamte Spektrum aller Hypertoniker die Behandlung mit einem Wirkstoff vorgeschrieben werden soll, der eindeutig die Manifestation des Typ 2 Diabetes fördert. Dieser Gesichtspunkt ist besonders für Patienten unter 60 Jahren relevant, da diese den manifestierten Diabetes inklusive seiner Spätfolgen in der Regel noch erleben werden.

In dem Vorbericht wird der ungünstige Einfluss einer Diuretika-basierten Therapie auf den Glukosestoffwechsel zwar angesprochen, aber als klinisch irrelevant eingestuft, da die betreffenden Studien keinen Zusammenhang zwischen der Neudiagnose eines Typ 2 Diabetes und dem Auftreten klinischer Endpunkte zeigten. Allerdings kann ein Einfluss des neu manifestierten Diabetes auf die Endpunkte in diesen Studien infolge ihrer für das Auftreten von Diabetes-Folgekomplikationen viel zu kurzen Beobachtungszeiträume auch gar nicht erwartet werden.

Angesichts des progredienten Verlaufs der manifesten diabetischen Stoffwechselstörung widerspräche es allerdings jeder klinischen Erfahrung, wollte man ein erhöhtes Risiko für Folgekomplikationen so kategorisch ausschließen, wie es der Vorbericht tut, ohne dafür eine adäquate Datenbasis vorweisen zu können.

Dass ein durch antihypertensive Therapie (vorzeitig) ausgelöster Typ 2 Diabetes sehr wohl prognostisch bedeutsam ist, zeigen zwei Follow-up Untersuchungen mit ehemaligen Teilnehmern der PIUMA^[8] - und der UPPSALA^[9] -Studie, bei denen ein unter antihypertensiver Therapie mit Diuretika und/oder Beta-Blockern neu diagnostizierter Diabetes sich als unabhängiger Risikofaktor für den Herzinfarkt bzw. für kardiovaskuläre Ereignisse erwies.

Die durch den neu diagnostizierten Diabetes verursachte Risikoerhöhung für kardiovaskuläre Ereignisse erreichte dabei die gleiche Größenordnung wie im Falle eines bei Studieneintritt bereits bekannten Diabetes (RR=2,92 verglichen mit Nichtdiabetikern).

f. Weitere Endpunktstudien

3 große Endpunktstudien, die unmittelbar vor dem Abschluss stehen, sollten bei der Erstellung einer Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Therapien berücksichtigt werden, da sie voraussichtlich wesentliche Erkenntnisse für die Beurteilung der Fragestellung beisteuern werden. Anfang 2008 werden Ergebnisse zu Ontarget (ca. 25.000 Patienten, Vergleich Sartane vs. ACE-Hemmer vs Kombination), Transcend (ca. 6.000 Patienten, Vergleich Sartane vs Kombination anderer Antihypertensiva ohne ACE-Hemmer) und Profess (20.000 Patienten, Vergleich Sartane vs andere Antihypertensiva) erwartet. Da mit Vorliegen dieser Ergebnisse die Zahl der für eine Nutzenbewertung zu betrachtenden Patienten um mehr als die Hälfte erweitert wird, sollte mit einer abschließenden Nutzenbewertung bis Anfang 2008 gewartet werden.

2) Bewertung und Interpretation der im Vorbericht in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien

Dem Titel des Vorberichtes entsprechend wird der Eindruck erweckt, dass für alle Patienten mit essentieller arterieller Hypertonie eine Aussage zum Nutzen verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen getroffen werden kann. Der Bericht bezieht sich auf das deutsche Gesundheitswesen. Damit muss auch der dem Vorbericht zugrunde liegende Datenpool den bundesdeutschen Gegebenheiten sowohl im Hinblick auf Patientencharakteristika als auch im Hinblick auf die eingesetzten Einzelpräparate gerecht werden. Im Weiteren soll nun der Datenpool, der dem Vorbericht zugrunde gelegt wurde, diesbezüglich analysiert werden.

- Alter

In der Studienauswahl sind keine Untersuchungen enthalten, die Patientenkollektive (bezogen auf das mittlere Alter bei Studieneinschluss) mit den folgenden Alterscharakteristika betrachtet haben:

- mittleres Alter < 50 Jahre
- mittleres Alter > 80 Jahre

Nur eine Studie (SHELL) bezieht sich auf Patienten mit einem Alter von mehr als 70 Jahren. Somit sind keine validen Aussagen zu jüngeren Patienten (Alter unter 50 Jahren) und älteren Patienten (Alter über 80 Jahren) basierend auf den ausgewählten Studien möglich. Damit beziehen sich alle Aussagen des Vorberichtes auf Patienten mittleren Alters.

- Ethnische Zugehörigkeit

Eine Reihe von Studien schloss (teilweise ausschließlich) Nichtkaskasier ein:

- AASK-Studie: Es wurden ausschließlich afroamerikanische Patienten schwarzer Hautfarbe eingeschlossen
- ALLHAT-Studie: 35 % der Patienten waren Afroamerikaner
- JMIC-B und NICS-EH-Studie: In beiden Studien wurden ausschließlich Japaner eingeschlossen
- MIDAS, UKPDS-39 und ABCD-Studie: Auch in diese Studien wurden relevante Anteile afroamerikanischer und asiatischer Patienten eingeschlossen.

Die ethnische Zugehörigkeit der Patienten in den oben genannten Studien entspricht nicht der Zusammensetzung der bundesdeutschen Bevölkerung. Die Ergebnisse dieser Studien können nicht unkritisch übertragen werden. Insbesondere da Analysen zu Medikationseffekten^[10] zwischen verschiedenen Ethnien Unterschiede bei einzelnen Wirkstoffgruppen aufgezeigt haben. So zeigten sich deutliche Unterschiede im Bezug auf die Effekte von ACE-Hemmern und Diuretika.

- Art der Hypertonie

Nur die SHELL-Studie schloss ausdrücklich Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie ein. Diese Form der Hypertonie findet sich bevorzugt bei älteren Patienten^[11] und stellt in dieser Gruppe die häufigste Hypertonieform dar. Da die SHELL-Studie im Vorbericht als mit „groben Mängeln“ behaftet eingestuft wurde (S. 53) liegen für diese Hypertonieform keine zuverlässigen Daten vor.

- Komorbiditäten
 - In einzelnen Studien wurden sehr unterschiedliche Risiken bei der Gesamtmortalität beobachtet. Die Risiken der Vergleichsgruppen variieren stark. Niedrigen Risiken fanden sich in MRC (Diuretikum: 3%, Beta-Blocker: 3%), HAPPHY (Diuretika: 3,0%, Beta-Blocker: 3,0%), INSIGHT (Diuretikum: 5%, Kalziumantagonist:5%) und AASK (Beta-Blocker: 9%, ACE-Hemmer: 7%). Dagegen liegen die Risiken für die Gesamtmorbidity in ALLHAT (Diuretikum: 14%, ACE-Hemmer: 15%, Kalziumantagonist: 14%) und UKPDS-39 (Beta-Blocker: 16%, ACE-Hemmer: 19%) deutlich höher. Dies bestätigt, dass aufgrund der Wahl der Einschlusskriterien sowohl in der UKPDS-39-Studie als auch in ALLHAT-Studie ausschließlich kardiovaskuläre Hochrisiko-Patienten eingeschlossen wurden. Diese Patientenpopulation repräsentiert jedoch nicht diejenige Patientengruppe für die die vorliegende Nutzenbewertung konzipiert wurde.
 - Sowohl in der UKPDS-39-Studie als auch in der ABCD-Studie wurden ausschließlich Patienten mit Diabetes mellitus eingeschlossen.
 - In der JMIB-Studie waren nur Patienten mit nachgewiesener koronarer Herzkrankheit und teilweise bereits aufgetretenen Komplikationen vertreten.
 - Die MOSES-Studie berücksichtigte nur Patienten mit zuvor stattgehabten zerebralen Ereignissen.

- Verfügbarkeit der Therapien
 - Weder Bendrofluazid (MRC-Studie) noch Trichlormethiazid (NICS-EH-Studie) sind in Deutschland vertriebene Wirkstoffe.
 - Die in der INSIGHT-Studie verwendete Zubereitungsform von Nifedipin (Nifedipin-GITS) ist im deutschen Markt nicht verfügbar.

- Ersteinstellung
 - Nur die wenigsten Studien schloßen ausdrücklich Patienten ein, die bis zum Studienbeginn unbehandelt waren (VHAS-Studie, ABCD-Studie, MRC-Studie). Da die vorliegende Nutzenbewertung ihre praktische Relevanz für die Ersteinstellung neudiagnostizierter Hypertoniker haben wird, ist fraglich ob diese Situation ausreichend durch die vorliegenden Studien abgebildet wird. Dies gilt insbesondere für Fragen der Verträglichkeit und der damit verbunden Lebensqualität und Compliance. In vielen Studien (VALUE, ALLHAT, JMIB, MOSES, AASK und UKPDS-39) erfolgte die Umstellung von der bisherigen antihypertensiven Therapie ohne vorhergehende Auswaschphase. Auf diese Weise werden viele mit der Blutdrucksenkung als solcher einhergehenden initialen Unverträglichkeiten (Nebenwirkungen, Compliance-Effekte etc.) ausgeschlossen und bestimmte Wirkstoffgruppen möglicherweise begünstigt (Fortführung der Diuretika-Behandlung im Chlorthalidon-Arm der ALLHAT-Studie)

- Mängel der ALLHAT-Studie

Da die ALLHAT-Studie als einzige dem Vorbericht zugrunde liegende Studie als „ohne Mängel“ eingestuft wurde, kommt dieser Studie sowohl aus diesem Grunde als auch aufgrund ihres Umfanges eine besondere Bedeutung zu. Bei eingehender Analyse zeigen sich jedoch einige gravierende Unzulänglichkeiten.

- In der Interpretation der ALLHAT-Studie kommt dem Endpunkt Herzinsuffizienz eine besondere Bedeutung zu. Auffallend bei Analyse der Studie ist die Tatsache, dass direkt nach Umsetzen der Patienten auf die Studienmedikation bei den nicht (mehr) mit Diuretika behandelten Patienten eine klinisch bedeutsame Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion auftrat. Diese Tatsache lässt sich nur so kommentieren, dass durch das Absetzen einer Behandlung mit einem zur Standardtherapie der Herzinsuffizienz gehörenden Arzneimittel (Diuretikum) wahrscheinlich latent vorhandene und daher bisher nicht diagnostizierte Herzinsuffizienzen manifest wurden. Bestätigt wird diese Vermutung durch den zeitlichen Verlauf des Auftretens von Herzinsuffizienzen nach Studienbeginn.
- Im Rahmen der im Studienprotokoll vorgegebenen Eskalationsschemata (STEP 2 und STEP 3) wurden ungebräuchliche Therapieregime vorgegeben (u.a. Reserpin, Clonidin, Hydralazin). Am Ende der Studie wurden 40 % der Patienten als in STEP 2 oder STEP 3 behandelt eingestuft.
- Wie zuvor beschrieben, gehörten mehr als ein Drittel der eingeschlossenen Patienten der ethnischen Gruppe der Afroamerikaner an.
- Bei 8,5 bis 24,5 % der Patienten fand ein „full / partial crossover“ statt. Dies bedeutet, dass nach dem vom IQWiG selbst postulierten Grundsätzen zur Methodik diese Studie von der Auswertung ausgeschlossen werden müsste.

3. Anmerkung zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

- Wahl des Endpunktes/ des Zielkriteriums
 - In die Nutzenbewertung der antihypertensiven Wirkstoffe geht die Blutdrucksenkung nicht als Zielparame-ter ein. Eine unterschiedlich stark ausgeprägt Blutdrucksenkung hat jedoch auch Einfluss auf die Rate kardiovaskulärer Ereignisse. Dies wird unter anderem nahe gelegt durch die unterschiedliche Herzinfarkt- rate im ersten Behandlungsjahr in der VALUE-Studie.
 - Der Blutdruck muss zwar als Surrogatparameter betrachtet werden, jedoch ist der Einfluss der Blutdrucksenkung auf das kardiovaskuläre Risiko unbestritten. Dem Blutdruck kommt eine besondere Bedeutung zu, da er der einzige leicht und zuverlässig messbare Parameter zur Beurteilung des unmittelbaren Erfolges der antihypertensiven Therapie in der klinischen Praxis ist.
- Studiendauer
 - Sämtliche Studien wiesen Laufzeiten im Bereich von 4 bis 5 Jahren auf (nur selten länger, häufiger kürzer). Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass substanzbedingte, aber erst langfristig auftretende Unterschiede in der Prognose bestehen können. Besondere Beachtung verdient die Neumanifestation des Diabetes, die übereinstimmend in allen diesbezüglichen Untersuchungen als Nebenwirkung des Einsatzes von Diuretika nachweisbar war. Anders als im Vorbericht zur antihypertensiven Therapie dargestellt, muss davon ausgegangen werden, dass daraus ein erhöhtes Langzeitrisiko für diabetische Folgeschäden und damit verbundene Kosten für das Gesundheitswesen resultiert. Auch wenn dies bisher aus methodischen Gründen (langjährige Nachbeobachtung von Studienpatienten) nur im Ansatz

aufgezeigt werden konnte^[7,8] ist es nicht zu vertreten ein derartiges Gefährdungspotential ohne ausreichende Datenbasis zu negieren.

- Antihypertensive Vorbehandlung
 - In keiner der im Vorbericht betrachteten Studien wurde explizit die Vortherapie der Patienten dargestellt. So kann sich beispielsweise in der ALLHAT-Studie durch Substitution einer bestehenden Diuretika-Therapie durch einen Kalziumantagonisten eine latente Herzinsuffizienz innerhalb kurzer Zeit manifestieren und zu einer Verschiebung des Endpunktes führen.
- Versorgungsrealität und Patientennutzen
 - Durch Beschränkung der Auswahlkriterien auf RCT'S kann die Versorgungsrealität nur unzureichend dargestellt werden. Eine Studie stellt eine besondere Lebenssituation dar in welcher Compliance-Aspekte, im Gegensatz zur Versorgungsrealität, nur eine untergeordnete Rolle spielen.
- Ausschluss von Metaanalysen
 - Das IQWIG schließt bei seinen Betrachtungen alle themenrelevanten Metaanalysen aus. Metaanalysen werden jedoch nach gängigen Standards der Evidenz basierten Medizin, denen sich auch das IQWIG verpflichtet fühlt, der höchste Evidenzgrad zugewiesen. Es scheint fragwürdig, dass das IQWIG auf diesen höchsten Evidenzlevel verzichtet und sich bei seiner Analyse ausschließlich auf randomisierte klinische Einzelstudien stützt.
- Dominanz der ALLHAT-Studie
 - Die Meta-Analyse des IQWIG wird aufgrund der hohen Fallzahl von den Ergebnissen der ALLHAT-Studie dominiert. Alle anderen in die Metaanalyse eingehenden Studien weisen deutlich geringere Fallzahlen auf. Es erscheint fragwürdig Aussagen, welche auf einer solchen Metaanalyse basieren, zu verallgemeinern, insbesondere im Hinblick auf die weiter vorne aufgeführten Mängel der ALLHAT-Studie. Auch dies unterstützt die Forderung die Ergebnisse der vor dem Abschluss stehenden Endpunktstudien (Ontarget, Transcend, Profess) vor einer abschließenden Nutzenbewertung abzuwarten.

Literaturverzeichnis:

- [1] Wing LM, Reid CM, Ryan P, A comparison of outcomes with angiotensin – Converting – enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. N Engl. J Med 2003; 348: 583-592
- [2] Dahlöf B et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regime of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomized controlled trial. Lancet 2005, 366, 895-906
- [3a] Staessen JA, et al. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. Lancet 1997, 350, 757-764

- [4] SHEP Cooperative Research Group. Prevention of Stroke by Antihypertensive Drug Treatment in Older Persons With Isolated Systolic Hypertension. *JAMA* 1991, 265, 3255-3264
- [5] Tuomilehto J et al. Effects of Calcium-Channel Blockade in Older Patients With Diabetes And Systolic Hypertension. *N Engl J Med* 1999, 340, 677-684
- [6] Lewis EJ et al. Renoprotective Effect Of The Angiotensin-Receptor Antagonist Irbesartan In Patients With Nephropathy Due Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2001, 345, 851-860
- [7] William J. Elliot, Peter M. Meye, Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201-207
- [8] Verdecchia P. et al.: Adverse Prognostic Significance of New Diabetes in Treated Hypertensive Subjects. *Hypertension*, 2004, 43, 963-969
- [9] Dunder K. et al.: Increase in blood glucose concentration during antihypertensive treatment as a predictor of myocardial infarction: population based cohort study. *BMJ*, 2003, 326, 681-684
- [10] Wright JT., et al. Outcomes in Hypertensive Black and Nonblack Patients Treated with Chlorthalidone, Amlodipine and Lisinopril. *JAMA*, April 6, 2005 – Vol 293, No. 13
- [11] Sharma AM, Wittchen HU, Kirch W, Pittrow D, Ritz E, Goke B et al.: High prevalence and poor control of hypertension in primary care: cross sectional study. *J. Hypertens* 2004; 22: 479-86

4.2.4 Berlin-Chemie AG

Autoren:

Dr. Roger Limberg

Dr. Albert Lichtenthal

Adresse:

Berlin Chemie AG

Glienicker Weg 125

12489 Berlin

Stellungnahme zum Vorbericht zur vergleichenden Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffe als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie

Berlin-Chemie produziert und vertreibt eine breite Palette von Arzneimitteln zur Behandlung von Patienten mit Bluthochdruck. Wir danken daher für die Möglichkeit zum Vorbericht Stellung nehmen zu können.

1. Allgemeine Anmerkungen

Das Ergebnis einer Nutzenbewertung ist keine absolute oder allgemeingültige Feststellung, sondern nur das Resultat einer zeitbezogenen Betrachtung, die durch den Blickwinkel und die Intention der Bewertenden bzw. Auftraggeber geprägt ist. Das Ergebnis der Bewertung kann sich ändern, wenn sich Personen, Bewertungsauftrag und -methodik ändern, wenn der sich der wissenschaftliche Erkenntnisstand, gesellschaftliche Werte oder ökonomische Rahmenbedingungen ändern. Die Ergebnisse von Nutzenbewertungen können daher fehlerhaft sein und repräsentieren nicht notwendigerweise den tatsächlichen Nutzen.

Da die Nutzenbewertungen des IQWiG eine hohe Relevanz für die medizinische Versorgung von gesetzlich Versicherten haben und als Grundlage für gesundheitspolitische Entscheidungen dienen, sollte jede Nutzenbewertung mit einem Hinweis auf die Relativität und Unsicherheit des Bewertungsergebnisses einleiten.

2. Umgang mit Evidenzen

Für die Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffe als Therapie der ersten Wahl (Auftrag A05/9) und die Bewertung nichtmedikamentöser Behandlungsstrategien (Auftrag A05/21-A) verwendet das IQWiG weitgehend identische Zielgrößen und kommt dabei zu folgenden Feststellungen:

- „Es fehlen Studien, die den Nutzen einer nichtmedikamentösen und medikamentösen Gewichtsreduktion bei Bluthochdruck auf patientenrelevante Endpunkte [...] belegen.“ (A05/21-A, Abschlussbericht, S. 126).
- „Bei keinem der untersuchten Aspekte der Blutdruckfolgekomplikationen liegt ein Beleg eines Zusatznutzens von Beta-Blockern, ACE-Hemmern oder Kalziumantagonisten gegenüber Diuretika vor.“ (A05-9, Vorbericht, S. 172).

Obwohl die Feststellung zu den fehlenden Studien zum Nutzen einer Gewichtsreduktion ebenso negativ ausfällt wie die Feststellung zu den fehlenden Belegen zum Zusatznutzen der Beta-Blocker, ACE-Hemmer und Kalziumantagonisten, geht das IQWiG mit der fehlenden Evidenz höchst unterschiedlich um:

- Im Fall der Gewichtsreduktion kommt das IQWiG trotz fehlender Belege zu einer positiven Bewertung: „Das eingangs aufgeworfene Konzept, Maßnahmen der Gewichtsreduktion als nichtmedikamentöse Behandlungsstrategie für Hypertonie anzusehen, kann als adäquate Annahme gesehen werden. [...] Aus der gegenwärtig vorliegenden relevanten Literatur ergeben sich deutliche Hinweise auf eine Effektivität der Diäten mit Intention einer Gewichtsreduktion in Hinblick auf eine Blutdrucksenkung.“ (A05/21-A, S. 116/117)

- Im Fall der Beta-Blocker, ACE-Hemmer und Kalziumantagonisten kommt das IQWiG hingegen auf Grund der fehlenden Belege zu einer in Relation zu den Diuretika negativen Bewertung: „Für Beta-Blocker gab es bei keinem der genannten Therapieziele einen statistisch signifikanten Vorteil. Dies gilt [...] auch für ACE-Hemmer. [...] Diuretika [...] stellen die Wirkstoffgruppe mit dem am besten belegten Nutzen für die Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit Hypertonie dar.“ (A05-09, S. XI bzw. S. 172)

In der Gegenüberstellung beider Nutzenbewertungen zeigt sich, dass das IQWiG mit fehlender Evidenz offensichtlich sehr unterschiedlich umgeht. Bei der Gewichtsreduktion wird trotz fehlender Evidenz eine positive Bewertung gegeben, während sich die fehlende Evidenz z. B. für die Beta-Blocker in Relation zu den Diuretika negativ auswirkt. In diesem Zusammenhang möchten wir darauf verweisen, dass wir den Stellenwert nicht-medikamentöser Maßnahmen nicht bestreiten; der unterschiedliche Umgang mit fehlenden Evidenzen ist jedoch nicht gerechtfertigt und auf Basis der Methodenpapiere 1.0 und 2.0 nicht nachvollziehbar. Vorsorglich sei darauf hingewiesen, dass das Argument der möglicherweise geringeren Risiken bei nichtmedikamentösen Therapien keine sach- und fachlich ausreichende Begründung für den unterschiedlichen Umgang mit Evidenzen darstellt, da entsprechende Analysen fehlen, die eine solche Annahme stützen würden.

3. Bewertung auf Basis von Annahmen

Der Vorbericht ist durch eine Reihe von Annahmen gekennzeichnet, z.B.:

- „Wenn auch in der ALLHAT-Studie die Kombinationstherapie in jeder Gruppe wahlweise mit Reserpin, Clonidin oder Atenolol durchgeführt wurde, ist doch anzunehmen, dass aufgrund des doppelblinden Designs die Verteilung dieser 3 Substanzen zwischen den Behandlungsgruppen gleichmäßig erfolgte.“ (S. 165)
- „Ergebnisse eines Interaktionstests wurden jedoch nicht angegeben. Aufgrund der Angaben im Text ist jedoch anzunehmen, dass keine statistisch signifikante Interaktion bestand.“ (S. 146)

Weniger offensichtlich ist die Annahme, dass die ausgewählten Studien hinsichtlich der Morbidität und die Versorgungssituation in Deutschland eine valide Aussagekraft besitzen. Die große Mehrheit der in die Bewertung einbezogenen Studien wurde nicht in Deutschland durchgeführt. Unsicherheiten und Fehlermöglichkeiten, die bei der Übertragung von Daten aus anderen Gesundheitssystemen grundsätzlich gegeben sind, werden nicht vollständig transparent gemacht und in die Bewertung einbezogen. Neben Unterschieden in der ethnischen oder sozialen Bevölkerungsstruktur, sind z. B. amerikanische Studien dadurch geprägt, dass viele Patienten die im Rahmen von Studien kostenfreie medizinische Betreuung und Medikation ansonsten selbst zahlen müssten, was sich erheblich auf die Compliance auswirkt. Es sind also erhebliche Zweifel angebracht, ob die Daten und Ergebnisse der ausgewählten Studien auf deutsche Verhältnisse übertragbar sind. Im Übrigen stellt das IQWiG die Übertragbarkeit einiger Studienergebnisse selbst in Frage (z. B. S. 105,160).

Das IQWiG nimmt weiterhin an, dass die Ergebnisse zu einzelnen Wirkstoffe auf Basis von lediglich 16 Studien stellvertretend für die jeweilige Wirkstoffklasse stehen können. Eine solche Annahme ist jedoch keineswegs gerechtfertigt (Siehe auch 5.).

Angesichts der Tragweite der Nutzenbewertung für die Versorgung hypertoner Patienten in Deutschland sind hypothetische Annahmen weder gerechtfertigt noch konform mit den ansonsten strikten Methoden.

4. Keine Bewertung von Nutzen/Schaden

Im Vorbericht zur Nutzenbewertung der Cholinesterasehemmer bei Alzheimer-Demenz bewertet das IQWiG (A05/19-A) sowohl den Nutzen als auch den Schaden. Im Vorbericht zur Nutzenbewertung der Antihypertensiva fehlt die Betrachtung von Schadensrisiken weitgehend. Diese Inkonsistenz in der Bewertung (Nutzen/Schaden vs. nur Nutzen) ist nicht nachvollziehbar. Dem Vorbericht fehlen damit wesentliche Informationen, die für eine sachgerechte Bewertung der Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen notwendig sind.

Die Relevanz von Schadensrisiken zeigt sich am Beispiel der Diuretika besonders deutlich. In der Literatur finden sich zahlreiche Berichte über Diuretika-induzierte Schäden und Risiken wie Elektrolytmangel, Arrhythmien oder Stoffwechselstörungen¹⁾ und auch im Vorbericht wird festgestellt, dass die Rate der Diabetesmanifestation während einer Behandlung mit Diuretika im Vergleich zu einer Behandlung mit ACE-Hemmern und Kalziumantagonisten erhöht war (S. 160). Das Neuauftreten eines Diabetes mellitus ist mit Sicherheit als Schaden zu werten und zwar sowohl im Hinblick auf die Gesundheit des Patienten als auch aus ökonomischer Sicht. Ohne eine solche Schadensbetrachtung ist die Nutzenbewertung nicht vollständig.

5. Auswahl klinischer Studien

Das IQWiG bezieht in seine Bewertung ausschließlich Studien mit einer Mindestbeobachtungszeit von einem Jahr und mindestens 500 Patienten oder 1000 Patientenjahren pro Untersuchungsgruppe ein. Die Einschlusskriterien sind zwar griffig gewählt, aber es fehlt eine medizinisch und statistisch fundierte Begründung für diese ansonsten willkürlich erscheinenden Festlegungen. Die Zielparameter dieser Nutzenbewertung vermögen die rigiden Einschlusskriterien nicht zu rechtfertigen. Zwar wäre eine Nutzenbewertung ohne die Betrachtung großer Populationen über einen langen Zeitraum unvollständig; dies ist jedoch kein hinreichender Grund um Studien mit geringeren Patientenzahlen und kürzeren Beobachtungszeiträumen unbeachtet zu lassen.

So kommt das IQWiG u. a. zu der Feststellung: „In den Studien, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingingen, wurden keine Daten zur Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie erhoben. Ein Vergleich der Zufriedenheit der Patienten mit den untersuchten Therapieoptionen kann deshalb nicht vorgenommen werden“ (S. 105). Angesichts dieser Feststellung erscheint es notwendig, Studien auf einem niedrigeren Evidenz-Level bzw. Studien mit geringeren Patientenzahlen oder kürzeren Behandlungszeiten ebenfalls in die Bewertung einzubeziehen.

Für die Bewertung von früh und häufig auftretenden Nebenwirkungen, Risiken und Schäden sind bereits Studien mit einer Behandlungszeit von 4 bis 16 Wochen aufschlussreich. In der Praxis erfolgen Therapieänderungen mehrheitlich innerhalb dieses Zeitraumes. Das Ergebnis von Langzeitstudien ist hingegen vor allem durch Patienten geprägt, die nicht an häufigen oder früh auftretenden Nebenwirkungen leiden. Diese Patienten sind jedoch für die Gesamtheit der Betroffenen nicht oder nur bedingt repräsentativ.

Die beiden Beispiele zeigen, dass die Ausgrenzung von Kurzzeitstudien nicht sachgerecht ist zu einem Verlust an Erkenntnismaterial führt. Der Vorbericht bleibt außerdem den Nachweis schuldig, dass durch die gewählten Einschlusskriterien für Studien kein Bias zu Gunsten oder Ungunsten einzelner Wirkstoffe oder Wirkstoffklassen entstanden ist.

6. Vergleich mit aktuellen Empfehlungen und Richtlinien

Die individuelle, risikostratifizierte Hypertonie-Behandlung stellt den anerkannten Stand der medizinischen Erkenntnisse gemäß § 2 SGB V dar und wird durch zahlreiche nationale und internationale Leit- und Richtlinien repräsentiert (Hochdruckliga, ESH, WHO/ISH). Danach wird ein individuelles therapeutisches Vorgehen in Abhängigkeit von der Co-Morbidität und dem Risikoprofil empfohlen.

Zwar wird im Vorbericht ansatzweise eine differenzierte Betrachtung bei bestimmten Begleiterkrankungen und Risikofaktoren vorgenommen, diese fehlt aber im Fazit gänzlich, so dass bei oberflächlicher Betrachtung und Zitierweise ein falscher Eindruck vom Nutzen und Stellenwert der einzelnen Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen entstehen kann.

7. Stellenwert der Diuretika

Zunächst sei angemerkt, dass die International Nonproprietary Names Bendroflumethiazid und Bendrofluazid für ein und den selben Wirkstoff stehen und nicht wie im Vorbericht ablesbar zwei verschiedene Wirkstoffe bezeichnen. Bendroflumethiazid ist in Deutschland nicht als Monotherapie zugelassen. Der Wirkstoff Trichlormethiazid ist seit geraumer Zeit nur noch als Tierarzneimittel Naquadem[®] verfügbar.

Die Empfehlung der Diuretika als Therapeutika der ersten Wahl trägt den Nebenwirkungen und Risiken dieser Wirkstoffklasse nur ungenügend Rechnung. Insbesondere das Risiko von Hypokaliämien (z. B. S. 109, 113) sowie die diabetogene Wirkung sprechen gegen den Einsatz als Firstline-Therapeutika. Eine aktuelle Metaanalyse von 22 Studien mit 143.153 Patienten bestätigt, dass die Diuretika hinsichtlich ihrer Diabetogenität noch vor den Beta-Blockern anzusiedeln sind.²

Die Einordnung der Thiazid-Diuretika als Wirkstoffe der ersten Wahl steht zudem im Widerspruch zu mehreren nationalen und internationalen Leitlinien. So sind die britischen Richtlinien, die unter Beteiligung des NICE erstellt wurden, hinsichtlich der Position der Thiazid-Diuretika differenzierter. Bei Patienten über 55 Jahre sind sie den Calcium-Antagonisten als Firstline-Therapie gleich gestellt, bei Patienten unter 55 Jahre wird hingegen eine eindeutige Empfehlung zu Gunsten von ACE-Hemmern bzw. bei Unverträglichkeit ATII-Antagonisten ausgesprochen. Auch auf der zweiten Stufe der britischen Empfehlungen ist die Kombination ACE-Hemmer bzw. ATII-Antagonist plus Diuretikum nur eine Alternativoption zur Kombination ACE-Hemmer plus Calciumantagonist.

8. Stellenwert der Beta-Blocker

Im Vorbericht kommt das IQWiG zum Ergebnis, dass „bei keinem der untersuchten Aspekte der Blutdruckfolgekomplikationen [...] ein Beleg eines Zusatznutzens von Beta-Blockern [...] gegenüber Diuretika [vorliegt].“ (S. 172). Damit wird von wenigen, älteren Vertretern der Wirkstoffgruppe (Propranolol, Atenolol, Metoprololtartrat) auf die gesamte Wirkstoffklasse geschlossen. Die Gruppe der Arzneimittel mit β -blockierenden Eigenschaften teilt sich in die unselektiven Wirkstoffe der ersten Generation, die β_1 -selektiven Stoffe der zweiten und die Arzneimittel mit zusätzlichen Funktionen der dritten Generation.

Da in der Bewertung Wirkstoffe der dritten Generation nicht bzw. nicht gesondert berücksichtigt wurden, weisen wir darauf hin, dass in der Fachinformation für das Präparat Nebilet[®] (Nebivolol) festgehalten ist, dass „Nebilet[®] [...] nicht den Glucosespiegel von Diabetikern [beeinflusst].“ Aus unserer Sicht besteht hier ein eindeutiger Nutzen gegenüber den Thiaziddiuretika.

Anhang

Publikationen

- 1) Clayton JA, Rodgers S et al.:
Thiazide diuretic prescription and electrolyte abnormalities in primary care.
British Journal of Clinical Pharmacology 61:1 (2005): 87 - 95
- 2) Elliott WJ, Meyer PM:
Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis
Lancet 369 (2007): 201 – 207

4.2.5 Boehringer Ingelheim

Autoren:

Dr. André Hertkorn
Hans-Jürgen Lomp
Dr. Dr. Lothar Eckes

Adresse:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Dr. Martin Weiser
GFB Praxis/Klinik, G Gesundheitspolitik
Binger Straße 173
55216 Ingelheim an Rhein

Stellungnahme zum IQWiG-Berichtsplan vom 24. August 2005

"Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffe als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie",

veröffentlicht am 2. September 2005 auf der IQWiG-Homepage

Zusammenfassung

Eine differenzierte Nutzenbewertung auch antihypertensiver Wirkstoffe ist grundsätzlich zu befürworten.

Zum vorliegenden Berichtsplan des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) zum Auftrag A05-09 „Vergleichende Nutzenbewertung antihypertensiver Wirkstoffe als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie“ sind jedoch folgende kritische Anmerkungen zu treffen:

- Die ausgewählten Zielgrößen sind unvollständig. Die Blutdrucksenkung als international anerkannten Surrogatparameter von der Nutzenbewertung auszuschließen, ist nicht nachvollziehbar. Die Gesamtmortalität einzubeziehen, bei der Morbidität aber lediglich die Ereignisse kardiovaskulärer Genese zu betrachten, ist nicht ausreichend. Hier sollten zumindest die Neuerkrankung an einem Diabetes mellitus, die Mikro- und Makroalbuminurie als unabhängige kardiovaskuläre Risikofaktoren sowie der Schweregrad der Nephropathie aufgenommen werden.

- Es werden primär Monotherapien miteinander verglichen werden. Dies entspricht nicht der Versorgungsrealität, die sich durch Kombinationstherapien auszeichnet. Kombinationstherapien sind aufgrund von Doppelindikationen ebenso notwendig wie auch zur Erreichung des Zielblutdruckes. Die Kombinationstherapie als Versorgungsrealität spiegelt sich in den letzten Jahren aus Gründen der externen Validität auch in Studiendesigns der randomisierten klinischen Studien (RCTs) wider. Diese Studien nun von vornherein aus der Nutzenbewertung auszuschließen, wird der Versorgungsrealität nicht gerecht.
- Die Entscheidung, lediglich Studien mit einer Mindestdauer von einem Jahr einzuschließen, ist ebenso willkürlich wie die Festsetzung einer Mindestpatientenzahl pro Studienarm von 500 Patienten.

Aufgrund der im Berichtsplan genannten Einschlusskriterien werden lediglich eine Handvoll Studien Eingang in die Nutzenbewertung finden. Eine Nutzenbewertung im Sinne einer Analyse der vorliegenden Studienlage mit anschließender Gesamtbewertung wird somit nicht möglich sein.

Stellungnahme

Vorbemerkung

Das IQWiG hat am 2. September 2005 auf seiner Homepage den Berichtsplan zum Auftrag A05-09 des Gemeinsamen Bundesausschusses (G-BA) „Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffe als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie“ vom 22. Februar 2005¹ veröffentlicht. Obwohl im formalen Ablaufplan² des IQWiG keine Stellungnahme der pharmazeutischen Unternehmer zu den Berichtsplänen vorgesehen ist, möchte die Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG nachfolgend einige grundlegende Anmerkungen zum vorliegenden Berichtsplan machen.

Bluthochdruck stellt vor allem aufgrund seiner Folgeerkrankungen weltweit ein zentrales Gesundheitsproblem dar. Datenbankanalysen zufolge wies im Jahre 2000 jeder vierte Erwachsene eine Hypertonie auf. Bis zum Jahr 2025 wird Schätzungen zufolge die Rate der Hypertoniker bis auf fast 30 % ansteigen.³ Die sozioökonomischen Konsequenzen sind erheblich, denn bei unkontrollierter Hypertonie ist es oft nur eine Frage der Zeit, bis klinisch manifeste Endorganschäden auftreten. Bei der Wahl des Antihypertensivums rückt, neben der Therapie von Non-Respondern, jedoch immer stärker die Frage in den Vordergrund, inwieweit die verschiedenen Antihypertensivaklassen das Morbiditäts- bzw. das Mortalitätsrisiko von Hypertonikern langfristig unterschiedlich senken.

Eine differenzierte Nutzenbewertung medizinischer Technologien, zu denen auch Arzneimittel zu zählen sind, ist grundsätzlich zu befürworten. Die Vorgehensweise des IQWiG jedoch wird einer differenzierten und differenzierenden Betrachtung nicht gerecht.

Die Anmerkungen zum Berichtsplan beziehen sich im wesentlichen auf die folgenden Punkte:

- Nachweis einer Blutdruckreduktion als Zielparame-ter
- Nutzenbewertung und Arzneimittelsicherheit
- Fehlende Zielparame-ter
- Zielpopulation

- Monotherapien als Intervention und Vergleichsbehandlung
- Typen der einzuschließenden Studien
- Ein- und Ausschlusskriterien (Mindeststudiendauer, Mindestpatientenzahl)
- Subgruppenanalysen

Ad 1. Hintergrund

Berichtsplan:

„Prospektive, randomisierte Vergleichsstudien haben wiederholt gezeigt, dass trotz weitgehend vergleichbarer Blutdrucksenkung antihypertensive Wirkstoffe verschiedene Effekte auf Morbidität und Mortalität haben können. Einige Antihypertensiva mussten sogar wegen schwerwiegender Nebenwirkungen vom Markt genommen werden. Daher reicht für die therapeutische Entscheidung der alleinige Nachweis der Blutdruckreduktion nicht aus.“ (s. Berichtsplan S. 3).

Kommentar:

In der Regel geht eine ausgeprägte blutdrucksenkende Wirkung mit einer geringeren Morbidität und Mortalität einher. Es ist zutreffend, dass es Ausnahmen von dieser Regel gegeben hat, dass also Arzneimittel trotz eines ausgeprägten blutdrucksenkenden Effekts zu einer erhöhten Morbidität geführt haben (z.B. Alpha-Rezeptorenblocker Doxazosin in der ALLHAT-Studie⁴). Jedoch erlaubt diese Ausnahme nicht die generelle Falsifizierung der oben genannten Hypothese. Darüber hinaus betreffen solche Ausnahmen eher Situationen, in denen der therapeutische Nutzen hinsichtlich Reduktion von Mortalität und Morbidität größer ausgefallen war, als von den erreichten Blutdrucksenkungen zu erwarten gewesen wäre (z.B. Ramipril in der HOPE-Studie)⁵

Die Aussage, einige Antihypertensiva seien vom Markt genommen worden, ist sachlich nicht richtig. Sachlich richtig ist vielmehr, dass nicht mehrere Antihypertensiva, sondern lediglich das Arzneimittel Posicor[®] mit dem Wirkstoff Mibefradil vom Markt genommen wurde.⁶ Die im Berichtsplan angeführte Quelle⁷ belegt auch lediglich die Marktrücknahme Mibefradils. Zudem führte im Falle von Mibefradil nicht die Blutdrucksenkung zu schwerwiegenden Nebenwirkungen und damit zur Marktrücknahme, sondern die vielfältigen Interaktionen des Arzneimittels mit anderen Wirkstoffen.

Desweiteren kann die Tatsache, dass ein Wirkstoff wegen Interaktionen vom Markt genommen wurde, gerade nicht als Begründung dafür dienen, dass der alleinige Nachweis der Blutdruckreduktion für das Treffen einer therapeutischen Entscheidung nicht ausreicht. Zwischen diesen beiden Argumenten besteht kein logischer Zusammenhang.

Das IQWiG bewertet nach §35b SGB V den Nutzen von Arzneimitteln. Für Fragen der Arzneimittelsicherheit ist nach wie vor eindeutig das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) zuständig und nicht das IQWiG.

Eine differenzierte Betrachtung der Wirkung verschiedener Antihypertensiva auf patientenrelevante Endpunkte wie Morbidität und Mortalität ist wünschenswert. Antihypertensiva als Arzneimittel zur Behandlung der Hypertonie als Erkrankung richten sich der Logik folgend primär gegen die Symptome der Erkrankung, also gegen den zu hohen Blutdruck. Die Folgeerkrankungen eines Bluthochdrucks werden nicht direkt, sondern erst langfristig über die Blutdrucksenkung bekämpft. Insofern wird eine differenzierte Betrachtung durch das im Berichtsplan beschriebene Vorgehen nicht erreicht.

Ad 3.1 Zielpopulation

Da es den Hinweis auf unterschiedliche Wirkung von Wirkstoffen auf Personen unterschiedlicher ethnischer Herkunft gibt, können im Sinne externer Validität der Studien nur Studien mit einer der deutschen Gesamtpopulation entsprechenden Studienpopulation in die Bewertung aufgenommen werden. Die Studienpopulation aus der im Berichtsplan zitierten ALLHAT-Studie entspricht beispielsweise nicht dem deutschen Patientenkollektiv. Somit ist eine direkte Übertragung der Ergebnisse nicht oder nur schwerlich möglich.

Ad 3.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Berichtsplan:

„Es ist also bei der Nutzenbewertung der von führenden nationalen und internationalen Fachgesellschaften empfohlenen Medikamente der 1. Wahl, vor allem die Betrachtung der Ergebnisse von Verum-Verum-Vergleichsstudien, d.h. der Untersuchung der einen blutdrucksenkenden Me-

dikation der 1. Wahl im Vergleich zu einem jeweils anderen Medikament der 1. Wahl, notwendig.“ (siehe Berichtsplan Seite 4)

„Die zu prüfende Intervention ist jeweils eine definierte antihypertensiv-medikamentöse Therapiestrategie mit einem Wirkstoff folgender Wirkstoffgruppen: Diuretika, Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Kalzium-Antagonisten, Angiotensin-II-Antagonisten. Als Vergleichsbehandlung gilt jeweils eine definierte antihypertensiv-medikamentöse Therapiestrategie mit einem Wirkstoff aus einer anderen der oben genannten Wirkstoffgruppen.“ (siehe Berichtsplan Seite 6)

„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.“ (siehe Berichtsplan Seite 6)

Kommentar:

Laut Berichtsplan soll primär ein Vergleich zweier Monotherapien stattfinden.

- Eine Monotherapie entspricht im Allgemeinen nicht mehr der Versorgungsrealität. Viele Patienten erhalten auf Grund von Doppelindikationen eine Kombinationstherapie. Zum Beispiel erhalten viele hypertensive Patienten aufgrund einer kardialen Erkrankung - und nicht nur wegen ihrer Hypertension - einen Beta-Blocker. Studien, die bei einem solchen Kollektiv zwei Verum-Monotherapien miteinander vergleichen (unter Ausschluss eines Beta-Blockers) wären nahezu unethisch, denn nach der Deklaration von Helsinki § II Satz 3 sollten alle Patienten einschließlich die einer eventuell vorhandenen Kontrollgruppe bei jedem medizinischen Versuch die beste erprobte diagnostische und therapeutische Behandlung erhalten.
- Eine Kombinationstherapie ist bei vielen Patienten auch indiziert, weil sich die Monotherapie bei hohen Blutdruckwerten als nicht genügend wirksam herausgestellt hat. Der Anteil der Patienten, die eine Kombinationstherapie zum Erreichen des Zielblutdruckes benötigen, betrug z.B in der HOT-Studie 63% (für die Erreichung eines diasto-

lischen Blutdruck von unter 90 mmHg) bzw. 68% (für die Erreichung eines diastolischen Blutdruck von unter 85 mmHg) bzw. 74% (für die Erreichung eines diastolischen Blutdruck von unter 80 mmHg).⁸ Heute wird die Kombinationstherapie schon bei der initialen Behandlung der Hypertonie als Alternative empfohlen. Dies gilt sowohl für eine Kombinationstherapie in normalen Dosen, um bei einem hohen Ausgangsblutdruck (um 20/10 mmHg > Zielblutdruck) eine bessere Chance zur Erreichung des Zielblutdrucks zu haben, als auch für eine niedrig dosierte Kombination als initiale Therapie bei der leichten Hypertonie.

- Es sollen nur Studien berücksichtigt werden, in denen sowohl die Studienintervention als auch die Vergleichsbehandlung eine Monotherapie darstellen. Darüber hinaus ist im Sinne einer „Eskalationstherapie“ auch die zusätzliche Gabe eines weiteren Wirkstoffs zugelassen. Nicht erlaubt ist demgegenüber die primär gleiche Kombinationstherapie in den beiden Studienarmen mit zusätzlicher Gabe jeweils der zu vergleichenden Wirkstoffe (im Sinne einer Add-on-Therapie). Es wird nicht begründet, weshalb lediglich Monotherapien bzw. „Eskalationstherapien“ verglichen werden, nicht aber Standard(kombinations)therapien. Solche Add-on-Studien werden als Abbildung der Versorgungsrealität gesehen, neuere Studien verfügen über dieses Design. Studien mit Endpunkten der Mortalität und Morbidität bzw. mit dem Ziel des Nachweises der Organprotektion bedürfen dieses Designs. Damit wird der Forderung Rechnung getragen, dass klinische Studien sich an der Versorgungsrealität orientieren müssen, um ihre externe Validität zu gewährleisten.
- Vergleiche zwischen Monotherapien mit dem Ziel des Nachweises der Organprotektion bzw. der Mortalitätsreduktion sind zwangsläufig fast ausschließlich bei den „älteren“ Wirkstoffgruppen Diuretika und Betablocker vorhanden. Monotherapievergleiche existieren in der Mehrzahl vornehmlich bei Studien zum direkten Blutdruckvergleich. Die Nutzenbewertung von Antihypertensiva in Bezug auf die Endpunkte Mortalität und Morbidität lediglich auf Monotherapien zu fußen, schließt somit aktuelle Erkenntnisse über medizinischen Fortschritt, moderne Arzneimittel und aktuelle Studiendesigns aus.

Die primäre Kombinationstherapie wird am ehesten der multifaktoriellen Genese der Hypertonie sowie der Behandlung von Patienten mit Doppelindikationen gerecht und ist somit in die Nutzenbewertung mit einzuschließen.

Ad 3.3 Zielgrößen für die Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele

Berichtsplan:

„Zielgrößen: 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, 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.

Als valider Surrogatparameter für den Endpunkt „Notwendigkeit einer Dialyse- oder Nierentransplantationstherapie“ wird die Änderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) bei Studien mit einer Mindestdauer von 2 Jahren betrachtet, gemessen mit einer validen Methode zur Bestimmung der glomerulären Filtration, aber nicht die Änderung des Kehrwerts der Serumkreatininkonzentration pro Zeiteinheit.“ (siehe Berichtsplan Seite 7)

Kommentar:

Fehlende Zielgrößen

Die Liste der Zielgrößen ist unvollständig. Die Gesamtmortalität ist aufgeführt, die Morbidität wird auf kardiovaskuläre Erkrankungen beschränkt. Hierbei sollten zumindest das Neuauftreten eines Diabetes als Krankheit mit anerkannt hohem burden of disease und die Mikro- und Makroalbuminurie als etablierter eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor einbezogen werden. Aus welchem Grund bei der Definition der Zielgrößen lediglich die kardiovaskuläre Morbidität Beachtung findet, nicht aber die Gesamtmorbidität (wie z.B. new onset of diabetes), wird nicht erläutert. Insofern erscheint die Auswahl der Zielgrößen willkürlich und unvollständig.

Blutdrucksenkung

Die Nichtanwendung des Blutdrucks als Surrogatparameter stellt einen fundamentalen Widerspruch zur Anwendung eben dieses Parameters im Berichtsplan A05-21A „Nutzenbewertung nicht-medikamentöser Behandlungsstrategien bei Patienten mit Bluthochdruck: A-Gewichtsreduktion“⁹ dar. In diesem Berichtsplan werden Dauer und Ausmaß der Blutdruckreduktion sowie weitere Parameter der Blutdruckkontrolle als Surrogatparameter definiert. Aus welchem Grund die Anerkennung der Surrogatparameter Dauer und Ausmaß der Blutdrucksenkung für die patientenrelevanten Endpunkte in den beiden vorliegenden Berichtsplänen mit dem Ziel der Untersuchung von Behandlungsstrategien von Patienten mit Bluthochdruck unterschiedlich gehandhabt wird, bleibt unklar. Ebenso unterscheiden sich Laufzeit der einbezogenen Studien massiv voneinander (24 Wochen im Berichtsplan zur Gewichtsreduktion vs. mind. 1 Jahr im Berichtsplan zur medikamentösen Therapie), auch die geforderte Anzahl der Studienteilnehmer ist willkürlich unterschiedlich gewählt (keine Einschränkung im Berichtsplan zur Gewichtsreduktion vs. 500 Patienten pro Studienarm im Berichtsplan zur medikamentösen Therapie).

Der Ausschluss des Parameters der Blutdrucksenkung ist aus verschiedenen Gründen nicht akzeptabel.

In der aktuellen Guideline des CHMP¹⁰ „Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension“ ist eindeutig die Blutdrucksenkung als primärer End-

punkt für Zulassungsstudien vorgesehen. Bis zur Erteilung der Zulassung müssen somit primär Blutdrucksenkungsstudien im Vordergrund stehen. Die Blutdrucksenkung per se wird also als Surrogatparameter anerkannt. Die Nichtanerkennung dieses Parameters – wie laut Berichtsplan vorgesehen - bedeutet im Umkehrschluss, dass er für die Nutzenbewertung nicht von Relevanz ist. Das wiederum impliziert, dass die meisten klinischen Studien unnötig durchgeführt worden und daher als unethisch zu bezeichnen wären. Dem widerspricht allerdings die Auffassung sowohl der Zulassungsrichtlinien als auch aller nationalen und internationalen Therapieleitlinien, die den Blutdruck als den zu beeinflussenden Parameter identifizieren.

Dem Argument, die Blutdrucksenkung nicht als **alleinigen Parameter** zu akzeptieren, kann durchaus gefolgt werden. Diesen Parameter aber vollständig aus der Nutzenbewertung auszuschließen, ist jedoch nicht sachgerecht. Gesetzt den Fall, die anderen patientenrelevanten Parameter generieren keine negativen Aussagen über einen Wirkstoff oder eine Wirkstoffklasse, dann muss das Ausmaß und die Dauer der Blutdrucksenkung sehr wohl eine Rolle bei der Nutzenbewertung spielen (und nicht nur als Parameter extrahiert werden). Die Schlussfolgerung kann nicht lauten, dass der Parameter der Blutdrucksenkung nicht betrachtet wird, weil er mit widersprüchlichen anderen Ergebnissen in Verbindung steht. Die Schlussfolgerung aus den Beobachtungen der widersprüchlichen Wirkung des Wirkstoffes im Zusammenhang mit einer Blutdrucksenkung muss zumindest lauten: Gibt es keine Unterschiede in den Effekten der blutdrucksenkenden Medikamente auf die aufgeführten Parameter gibt, ist der Blutdruck als Parameter weiterhin in die Nutzenbewertung einzubeziehen.

Niereninsuffizienz

Als valider Surrogatparameter für die Reduktion einer terminalen Niereninsuffizienz soll laut Berichtsplan die Änderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) herangezogen werden. Voraussetzung ist eine Mindeststudiendauer von 2 Jahren. Es fehlt eine Begründung für die Wahl der Mindeststudiendauer von 2 Jahren für den Surrogatparameter der Änderung der glomerulären Filtrationsrate (im Gegensatz zur Studiendauer von einem Jahr, die Einschlusskriterium in den Bericht darstellt). Desweiteren ist der Endpunkt „Notwendigkeit einer Dialyse- oder Nierentransplantationstherapie“ als einzige Zielgröße bei der Niereninsuffizienz nicht ausreichend. Ein

patientenrelevanter Endpunkt ist auch eine Reduktion des Schweregrades der Nephropathie. Um diese zu diagnostizieren, bedient man sich üblicherweise der GFR (in der klinischen Praxis ermittelt durch den Kehrwert des Serumkreatininkonzentration pro Zeiteinheit) bzw. der Proteinurie.

Das angeführte Zitat zur Nichtakzeptierung des Kehrwertes der Serumkreatininkonzentration pro Zeiteinheit dient nicht diesem Argument. In der Studie (keine RCT, monozentrisch) mit 170 Patienten mit fortgeschrittener Niereninsuffizienz wurden die Serumkreatininwerte zur Vorhersage des zeitlichen Beginns der Erstdialyse genutzt. Diese Werte erwiesen sich nicht als geeignet, den Dialysebeginn zeitgenau vorherzusagen. Wohl aber besteht zwischen der Serumkreatininkonzentration und dem Schweregrad der Nephropathie eine Korrelation. Die Ergebnisse dieser Studie eignen sich demnach nicht, klinische Studien mit dem Messparameter Serumkreatininkonzentration von der Bewertung auszuschließen.

Ad 3.4. Studientypen

Berichtsplan:

„Für den zu erstellenden Bericht werden ausschließlich randomisierte klinische Studien (RCTs) als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung einfließen.“ (siehe Berichtsplan Seite 8)

Kommentar:

Ergebnisse aus anderen Studienformen werden vollständig vernachlässigt. RCTs erlauben nur in wenigen Fällen Rückschlüsse auf den Versorgungsalltag.

Laut Methodenpapier des IQWiG¹¹ erfolgt eine Anlehnung der Evidenzgradbewertung an die Bewertung der Scottish Intercollegiate Guidelines Network Grading Review Group: z.B. wird für Therapiestudien die höchste Evidenzstufe systematischen Übersichten randomisierter kontrollierter Studien zugeordnet. Danach rangieren randomisierte kontrollierte Studien, abgestuft nach RCTs hoher oder weniger hoher Qualität. Nicht-randomisierte Interventionsstudien, prospektive Beobachtungsstudien, retrospektive Beobachtungsstudien, nicht-experimentelle Studien (Fall-

serien und Fallberichte) stellen die folgenden Evidenzstufen dar, mit niedrigster Evidenzstufe sind Expertenmeinungen ohne wissenschaftliche Begründung versehen.

Aus welchem Grund das IQWiG andere Studien, auch vorhandene Meta-Analysen, nicht in die Bewertung aufnehmen wird, und lediglich eigene, neue Meta-Analysen erstellt, bleibt unklar.

Ad 3.6 Ein-/Ausschlusskriterien

Berichtsplan:

Nur Studien mit einer Mindestbeobachtungszeit von einem Jahr und einer Mindestpatientenzahl von 500 je Untersuchungsgruppe werden berücksichtigt. (Berichtsplan Seite 9 f.)

Kommentar:

Durch die willkürlich festgesetzten Einschlusskriterien von mindestens 500 Patienten je Untersuchungsgruppe und einer Mindeststudiendauer von einem Jahr wird die Zahl der in die Bewertung einzubeziehenden Studien dramatisch eingengt. Eine differenzierte Betrachtung auch von Phänomenen, die aufgrund der Publikationspraxis bei großen Studien nicht publiziert werden würden (und die aufgrund der begrenzten Anzahl von Forschungsfragen in einer Studie auch nicht primär behandelt werden, obwohl sie einen Erkenntnisgewinn bedeuten), bleibt somit aus.

Es wird zudem nicht begründet, warum eine Teilnehmeranzahl von mind. 500 pro Studienarm ein Qualitätskriterium für eine Studie darstellt, das es zur Beurteilung der Evidenzlage einzuhalten gilt. Dasselbe gilt für das Kriterium der Studiendauer von mindestens einem Jahr.

Zudem ist anzumerken, dass zu den grundlegenden Qualitätsanforderungen an Studien eine Fallzahlschätzung gehört. Die Höhe der Fallzahl ist unter anderem von der Größe des zu erwartenden klinisch relevanten Unterschiedes im Zielparameter einer Studie und von der verwendeten Methode der Blutdruckmessung abhängig. Den vorliegenden Studien bezüglich der Auswirkungen der Antihypertensiva auf verschiedene Zielparameter liegen Fallzahlschätzungen zugrunde, diese können durchaus weniger als 500 Patienten pro Behandlungsarm umfassen. Dieses gilt im besonderen für Studien mit ambulanter Blutdruckmessung (ABDM), weil es hierdurch zu einer

geringeren Standardabweichung kommt und demnach geringere Fallzahlen zum Nachweis von Blutdruckunterschieden ausreichen. Eine Ausweitung der Teilnehmerzahl wäre ethisch gerade dann nicht vertretbar, wenn man Unterschiede mit einer geringeren Fallzahl statistisch nachweisen kann. Eine nachträgliche Veränderung der Fragestellung bei gleichzeitiger Hochsetzung der Fallzahl als Bedingung für den Einschluss der betreffenden Studien in den Bericht kann für die Nutzenbewertung nicht zielführend sein. Die vorliegenden Studien sind mit anderen Fragestellungen initiiert worden. Hier werden im nachhinein Paradigmen geändert und Bewertungen anhand anderer Kriterien vorgenommen als derjenigen, die zuvor festgelegt worden waren.

Ad 6.3 Subgruppenanalysen

Berichtsplan:

Subgruppenanalysen sind zu folgenden Begleiterkrankungen vorgesehen: KHK, Diabetes und Herzinsuffizienz, außerdem für das Merkmal der Blutdruckzielvorgabe z.B. $< 140/90$ mmHg oder $< 150/85$ mmHg (siehe Berichtsplan Seite 13).

Kommentar:

Hier müsste dringend die Niereninsuffizienz als Begleiterkrankung mit aufgenommen werden. Sowohl für die Herz- als auch die Niereninsuffizienz hat zudem eine Abstufung der Schweregrade in der Subgruppenanalyse zu erfolgen.

Bezüglich der Blutdruckzielvorgaben ist kritisch anzumerken, dass keine generelle Zielvorgabe z.B. < 140 mmHg als Maßstab gelten kann. Die Zielblutdruckwerte haben sich in den vergangenen Jahren deutlich verändert – wenn diese alten Zielvorgaben in die Studienplanung eingeflossen sind, dann muss die Zielerreichung auch anhand dieser alten und nicht anhand der heute gültigen Normwerte gemessen werden.

Wäre zum Zeitpunkt der Studienplanung der niedrigere Zielwert bekannt gewesen, wären Studienplanung und -durchführung anders verlaufen. Eine Nichterreichung des heute im Rahmen der Nutzenbewertung veränderten Blutdruckzielwertes (von z.B. < 140 mmHg) kann demnach nicht als Argument gegen die damals anhand der früheren Maßstäbe geprüften Therapie gelten.

Bei der Subgruppenanalyse nach Blutdruckzielkontrolle ist daher zu beachten, dass die Bewertung anhand der in der Studie definierten Zielwerte und nicht anhand der heute gültigen Normwerte erfolgt.

Fazit

Der aktuell vom IQWiG vorgelegte Berichtsplan wird einer differenzierten Nutzenbewertung nicht gerecht und weist zudem gravierende methodische Mängel auf. So entspricht beispielsweise die ausschließliche Konzentration auf Monotherapien nicht der Versorgungsrealität und ist somit abzulehnen. Im Rahmen der Behandlung der Hypertonie ist die relevante Frage die nach der besten Kombinationstherapie. Diese Frage kann und wird die Nutzenbewertung des IQWiG nicht beantworten.

Die Nichtanerkennung der Blutdrucksenkung als Surrogatparameter - im vorliegenden Berichtsplan im Gegensatz zum Berichtsplan der Nutzenbewertung der Gewichtsreduktion - stellt einen weiteren Schwachpunkt dar. Die Blutdrucksenkung ist ein zentraler Faktor für die Senkung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. Diese Endpunkte sind jedoch multikausal beeinflusst. Solange aber das Konzept der positiven Auswirkungen einer Blutdrucksenkung auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität nicht grundsätzlich falsifiziert werden kann, muss mit dieser Annahme gearbeitet werden. Um aufzudecken, welchen Beitrag die verschiedenen Ansätze zur Lösung dieses Problems multikausaler Genese tatsächlich leisten, bedürfte es eines wesentlich differenzierteren Forschungsansatzes als des vom IQWiG geplanten Vorgehens, das Daten, die ursprünglich zu anderen Zwecken erhoben wurden, lediglich unter einem neuen Paradigma auswertet.

Studien, die mit einer bestimmten Fragestellung konzipiert wurden, beantworten auch nur diese Frage. Ein Herangehen an solche Studien mit einer völlig anderen Fragestellung und unter einem neuen Paradigma ist wissenschaftlich nicht vertretbar. Eine Nutzenbewertung setzt voraus, dass die vorliegenden Studien analysiert werden und im Anschluss eine Gesamtbewertung stattfindet, wie dies beispielsweise nach international anerkannten Methoden einer HTA-Erstellung geschieht. Eine Bewertung der vorliegenden Studienlage ist nicht mehr möglich, wenn die Mehrzahl der vorliegenden Studien durch sehr eng gefasste Einschlusskriterien von vornherein von der Bewertung ausgeschlossen wird.

-
- ¹ http://www.iqwig.de/media/auftr_ge/files/berichtspl_ne/Berichtsplan_05-08-24_A05-09.pdf Zugriff am 26.09.05
- ² <http://www.iqwig.de/de/auftraege/ablaufschema/Informationen.html> Zugriff am 26.09.05
- ³ Kearney PM, Whelton M, Reynolds K, Muntner P, Whelton PK, He J. Global burden of hypertension: analysis of worldwide data. *Lancet* 2005;365(9455):217-23.
- ⁴ Diuretic versus alpha-blocker as first-step antihypertensive therapy: final results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension* 2003;42(3):239-46.
- ⁵ Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N.Engl.J.Med.* 2000;20;342(3):145-53.
- ⁶ www.pharmazeutische-zeitung.de Zugriff am 26.09.05
- ⁷ <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS00876.html> Zugriff am 26.09.05
- ⁸ Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S et al. Effects of intensive blood-pressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. HOT Study Group. *Lancet* 1998;351(9118):1755-62.
- ⁹ http://www.iqwig.de/media/auftr_ge/files/berichtspl_ne/Berichtsplan_05-08-24_A05-21_A-Gewichtsreduktion.pdf Zugriff am 26.09.05
- ¹⁰ <http://www.emea.eu.int/pdfs/human/ewp/298603en.pdf> Zugriff am 26.09.05 Zugriff am 26.09.05
- ¹¹ http://www.iqwig.de/media/_ber_uns/institut/files/2005_03_01_IQWiG_Methoden.pdf Zugriff am 26.09.05

KOMBINIERTE STELLUNGNAHME ZUM BERICHTSPLAN UND VORBERICHT

Boehringer Ingelheim bemängelt den Ausschluss relevanter Studien aus der im Vorbericht A05-09 publizierten vergleichenden Nutzenbewertung zur Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie (Abschnitt 1), kritisiert die inadäquate Bewertung und Interpretation einiger in die vorläufige Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien (Abschnitt 2) und hält an der bereits nach Veröffentlichung der projektspezifischen Methodik eingereichten Kritik zum Berichtsplan fest (Abschnitt 3).

Die folgende Stellungnahme wird um einen Anhang ergänzt, der die in der Stellungnahme genannten Themen erläutert und den Reviewer in der Bearbeitung unterstützen soll. Des Weiteren liegt eine Kopie der bereits eingereichten Stellungnahme zum Berichtsplan bei.

1. BENENNUNG VON ZUSÄTZLICHEN IM VORBERICHT NICHT GENANNTEN RELEVANTEN STUDIEN

Die Studien ANBP-2 [Management Committee 1997] und IDNT [Berl T 2003] sind unberechtigtweise nicht in den Vorbericht aufgenommen worden.

ANBP-2 Studie : Der Vorbericht nennt als Ausschlussgrund das Kriterium E2 mit der Begründung: „Diuretikum war Bestandteil der antihypertensiven Therapie in der ACE Gruppe“ (siehe Vorbericht, Anhang D). Dies trifft jedoch auf weniger als 6% der Patienten zu [Management Committee 1997]. Dagegen liegt der Anteil der Patienten mit protokollwidrig gegebener Komedikation aus der Wirkstoffklasse eines Vergleichspräparats in der im Vorbericht dominanten ALLHAT-Studie im ersten Jahr bei 8.5-9.5% und im vierten Jahr bei 19.1-20.3% in den einzelnen Vergleichsgruppen (siehe Tabelle 2 [ALLHAT study group 2002]). Zusätzlich erhielten Patienten in ALLHAT noch „other antihypertensive medication“, 4.3-10.2 % der Patienten im ersten und 5.5-12.7% im vierten Jahr.

Fazit: Für eine faire Evaluierung muss daher anhand der jeweiligen Studienergebnisse analysiert werden, wie hoch der Anteil der Patienten ist, bei dem das Kriterium E2 verletzt wird. Wenn z. B. das IQWiG diesen Anteil auf geringer als 5% festsetzt, dann müssten sowohl die ANBP-2-Studie als auch die ALLHAT-Studie von der Bewertung ausgeschlossen werden. Im Umkehrschluss müssten alle anderen Studien mit einem Anteil Kriteriumsverletzer unter ALLHAT-Niveau (z. B. 15-20%) ebenso eingeschlossen werden.

IDNT-Studie : Ausschlussgrund war laut Vorbericht das Kriterium E1 mit der Begründung „Keine Patienten mit dauerhafter Erhöhung der Blutdruckwerte wie unter 3.1 definiert“. Alle Patienten in IDNT mussten einen erhöhten Blutdruck (>135/85mmHg) oder antihypertensive Vorbehandlung aufweisen und litten an einer diabetischen Nephropathie [Berl et al. 2003, Lewis et al. 2001]. Dieser in IDNT geforderte - im Vergleich zum IQWiG-Berichtsplan niedrigere - Schwellenwert für essentielle Hypertonie entspricht den internationalen Therapieempfehlungen der Fachgesellschaften zur strengeren Blutdruckeinstellung für Diabetiker [Deutsche Hochdruckliga 2007].

Fazit: Dem IQWiG obliegt der Nachweis, dass der von den Fachgesellschaften geforderte Schwellenwert von 135/85 mmHg inadäquat ist. Wenn sich die IQWiG-Gutachter in der Nutzenbewertung weiterhin formal auf den Berichtsplan beziehen und die IDNT-Studie ausschließen sollten, dann müssen sie mit demselben Argument auch sechs bisher in die Bewertung eingeschlossene Studien ausschließen (ABCD, HAAPHY, MIDAS, AASK, MOSES, SHELL), die ebenso Kriterium E2 formal nicht erfüllen (siehe hierzu auch Abschnitt 3).

In Abschnitt 3 dieser Stellungnahme sowie in der früheren Stellungnahme zum Berichtsplan sind weitere relevante Einschlusskriterien und Zielgrößen für Studien genannt, die in einer umfassenden Nutzenbewertung zu berücksichtigen sind. Unter Berücksichtigung dieser Argumente müssen weitere, in der vorläufigen Nutzenbewertung bisher nicht bewertete Morbiditäts- und Mortalitätsstudien in die Bewertung mit aufgenommen werden: ASCOT [Dahlöf B 2005], IRMA-2 [Parving H 2001], RENAAL [Brenner BM 2001] und SCOPE [Lithell H 2004].

In Abschnitt 3 begründen wir die Aufnahme von Studien zur linksventrikulären Hypertrophie bzw. zum Vorhofflimmern. In diesem Zusammenhang möchten wir auf zwei wichtige Metaanalysen zur kardialen Morbidität und eine aktuelle Metaanalyse zum Thema Diabetesinzidenz verweisen, die Berücksichtigung in der Nutzenbewertung finden sollten: Linksventrikuläre Hypertrophie [Klingbeil AU 2003], Vorhofflimmern [Healey JS 2005], Diabetesinzidenz [Elliott WJ 2007].

Ebenfalls in Abschnitt 3 wird die Problematik der Verallgemeinerung von einem Wirkstoff auf die gesamte Wirkstoffgruppe ausgeführt. Zur Verdeutlichung verweisen wir daher als Beispiel auf eine Studie von Telmisartan versus Valsartan (MICADO [Lacourciere Y 2004]), in der gezeigt wurde, dass Telmisartan

Valsartan hinsichtlich der blutdrucksenkenden Potenz nachhaltig, statistisch signifikant und klinisch relevant überlegen ist.

Es gibt Studien zur Therapiepersistenz der Angiotensin-II-Antagonisten im klinischen Alltag, die zu berücksichtigen sind [Bloom BS 1998, Conlin PR 2001, Elliot WJ 2007, Hasford J 2002, Wogen J 2003]. Alle Untersuchungen kommen zu demselben Ergebnis: Die Patienten nehmen Angiotensin-II-Antagonisten am längsten und am zuverlässigsten ein.

2. BEWERTUNG UND INTERPRETATION DER IM VORBERICHT IN DIE NUTZENBEWERTUNG EINGESCHLOSSENEN STUDIEN

2.1 ALLHAT-Ergebnisse in der ACE-Hemmer-Gruppe

Der Vorbericht wird von den Interpretationen der Ergebnisse der ALLHAT-Studie dominiert. Der Einschluss der ALLHAT-Studie in die Bewertung widerspricht jedoch zum einen den IQWiG-Einschlusskriterien. Zum anderen ist der Studieninterpretation der IQWiG-Gutachter bezüglich der Lisinopril-Vergleiche nicht zu folgen, die sich auf die für die deutsche Bevölkerung nicht repräsentative Gesamtpopulation der Studie bezieht.

Zum ersten Kritikpunkt: Wie unter Abschnitt 1 zur ANBP-2-Studie bereits ausgeführt, erfüllen die Resultate der ALLHAT-Studie nicht die Einschlusskriterien E2 des IQWiG-Berichtsplans aufgrund des hohen Anteil an Patienten mit protokollwidrig gegebener Komedikation aus der Wirkstoffklasse eines Vergleichspräparates. Zusätzlich müsste die Studienqualität aus diesem Grund durch die IQWiG-Gutachter als mit groben Mängeln versehen bewertet werden.

Für ALLHAT gilt als weiterer formaler Ausschlussgrund E2 nach dem Berichtsplan die Tatsache, dass Reserpin und Hydralazin beide in Deutschland nur als Kombinationsprodukte mit Hydrochlorothiazid verfügbar sind.

Zum zweiten Kritikpunkt: Für die Nutzen-Bewertung von Lisinopril und für daraus ggf. ableitbare Aussagen über die ACE-Hemmer-Wirkstoffgruppe aus der ALLHAT-Studie dürfen nur die Daten von nicht-schwarzen Patienten herangezogen werden, weil für diese Wirkstoffgruppe in Afroamerikanern eine pathophysiologisch begründbare unterschiedliche und in der Effektivität abgeschwächte Wirkung bekannt ist. Zudem ist bekannt, dass bei nicht-schwarzen Patienten die Rate an Nebenwirkungen niedriger ist als bei schwarzen Patienten [PDR 2007]. In allen Berichtsteilen und Aussagen, die Lisinopril-Daten aus ALLHAT verwenden, dürfen nur die Daten von nicht-schwarzen Patienten bewertet werden. Dieses trifft auf alle Aussagen zur Nutzenbewertung von ACE-Hemmern versus Diuretika und ACE-Hemmern versus Kalziumantagonisten zu.

Begründung:

1) Abbildung 6 [ALLHAT study group 2002] belegt eine klinisch relevante und z. T. statistisch signifikante Treatment*Race Interaktion für die beiden paarweisen Vergleiche der Lisinopril-Gruppe bei sämtlichen primären und sekundären klinischen Endpunkten (siehe Anhang).

2) Die konsistent unterschiedlichen Ergebnisse bei schwarzen versus nicht-schwarzen Patienten für Lisinopril versus Chlorthalidon (und Lisinopril versus Amlodipin) finden ihre klinische Grundlage in entsprechend unterschiedlichen Ergebnissen bei den Blutdruckverlaufdaten (siehe Tabelle 2 [Wright JK 2005]). Die Blutdruckdaten stellen daher Evidenz dafür dar, dass die Relevanz der Interaktion Treatment*Race für Lisinopril-Vergleiche kein zufälliges Ergebnis ist (siehe Anhang).

3) Die ALLHAT-Daten zu schwerwiegenden, unerwünschten Ereignissen spiegeln dieselbe Treatment*Race Interaktion bei den beiden paarweisen Vergleichen mit der Lisinopril-Gruppe wider (siehe Anhang, Tabelle 4 [Wright KJ 2005]).

Zusammen ergeben sich damit bei der Bewertung der ALLHAT-Studie in Bezug auf den Patientennutzen von Lisinopril versus Chlorthalidon sowie von Lisinopril versus Amlodipin klinisch relevant unterschiedliche Aussagen in Abhängigkeit davon, ob das schwarze oder das nicht-schwarze Patientenkollektiv oder das ALLHAT-Gesamtkollektiv zugrunde gelegt wird.

4) Der Interpretation des Vorberichts in Bezug auf die Frage der Übertragbarkeit der ALLHAT-Gesamtergebnisse ist nicht zu folgen, weil die möglichen Treatment*Race Interaktionen durch den Vorbericht nicht adäquat untersucht und bewertet wurden. Im Vorbericht wird die Frage der Übertragbarkeit der ALLHAT-Studie nicht gesondert untersucht, dies steht im Widerspruch zur wissenschaftlichen Praxis. Die Gegenüberstellung der Gesamtergebnisse versus der Resultate in schwarzen Patienten versus der Resultate in nicht-schwarzen Patienten wird lediglich univariat pro Endpunkt und anhand eines rein dichotomen statistischen Entscheidungskriterium (statistisch signifikant vs. nicht statistisch signifikant) ausgerichtet. Dieses Vorgehen ist der eigentlichen Fragestellung - Übertragbarkeit der ALLHAT-Gesamtergebnisse auf das deutsche Gesundheitswesen - nicht angemessen.

Die vorläufige Nutzenbewertung ignoriert (im Widerspruch zum IQWiG-Methodenpapier, Abschnitt 2.2), dass der Fokus des Vorberichts A05-09 auf das deutsche Gesundheitswesen gerichtet sein soll und dass die Zielpopulation in Deutschland nicht zu 35 Prozent aus schwarzen Patienten besteht. Aus diesem Grund sind auch a priori nur die ALLHAT-Ergebnisse nicht-schwarzer Patienten auf das deutsche Gesundheitswesen übertragbar. Die Übertragbarkeit der Gesamtergebnisse müsste gesondert untersucht und nachgewiesen werden.

Außerdem geht der Vorbericht nicht darauf ein, dass ein statistischer Test auf Interaktion je nach Endpunkt eine ganz unterschiedliche Power besitzt und auch vom Modell und der gewählten Metrik abhängen kann. Deshalb ist die Frage, für welchen Endpunkt, auf welchem (a priori gewählt?) Signifikanzniveau und unter welcher benutzten Metrik bei den jeweiligen entsprechenden nicht-linearen Regressionsmodellen der Modell-Term für Treatment*Race Interaktion irgend ein formales Signifikanzkriterium erfüllt oder nicht, für die Bewertung einer so klaren Datenlage von untergeordneter Wichtigkeit.

Eine ähnliche methodische Kritik trifft auf die Untersuchung der Frage zu, inwieweit eine Modelladjustierung unter Einbeziehung der post-treatment Blutdruckwerte noch signifikante Unterschiede in den klinischen Endpunkten liefert.

Fazit: Vor dem Hintergrund des deutschen Gesundheitswesens dürfen lediglich die ALLHAT-Ergebnisse für das nicht-schwarze Patientenkollektiv in die Nutzenbewertung einfließen, und zwar in Bezug auf die Sicherheits- und Wirksamkeitsparameter in der Bewertung Lisinopril versus Amlodipin und Lisinopril versus Chlorthalidon. Diese Frage der Übertragbarkeit von Daten aus einem ausschließlich oder anteilig aus schwarzen Patienten bestehenden Studienkollektiv für die Nutzenbewertung speziell der Wirkstoffgruppen der ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Antagonisten stellt sich in analoger Weise für die Studien AASK (100% Afrikaner) und ABCD (nur 67% nicht-lateinamerikanische Weiße).

2.2 Gesamtrate der Herzinsuffizienz Diuretika versus ACE-Hemmer

Es muss gesondert erwähnt werden, dass sogar im ALLHAT-Gesamtkollektiv (das für Deutschland grob verzerrende Ergebnisse liefert, siehe oben) eine hoch-signifikante Interaktion zwischen Lisinopril und Chlorthalidon beim zeitlichen Auftreten von Herzinsuffizienz existiert [ALLHAT study group 2007]. D. h. die gefundenen Unterschiede im ALLHAT-Gesamtkollektiv sind für Lisinopril versus Chlorthalidon über die Zeit hinweg signifikant unterschiedlich. So ergibt sich nach dem ersten Jahr ein numerischer Vorteil für die Lisinopril-Gruppe (siehe Abbildung 3 Anhang).

2.3 Interpretation der VALUE-Studie

In der Interpretation der VALUE-Studie berücksichtigt der Vorbericht nicht in angemessener Weise die nachhaltig stärkere Blutdrucksenkung unter Amlodipin im Vergleich zu Valsartan. Dieser Unterschied stellt eine potentielle Erklärung für die niedrigere Rate an Myokardinfarkten unter Amlodipin dar. Die im Vorbericht getroffene Schlussfolgerung zu Valsartan wird auf alle Angiotensin-II-Antagonisten extrapoliert. Dies ist nicht sachgerecht, weil z. B. für Telmisartan in randomisierten kontrollierten Studien nachgewiesen ist, dass es in der blutdrucksenkenden Wirkung Valsartan überlegen ist [Lacourciere Y 2004].

Fazit: Aus der VALUE-Studie kann nicht geschlossen werden, dass alle Angiotensin-II-Antagonisten der Klasse der Kalziumantagonisten hinsichtlich des Endpunktes Myokardinfarkt unterlegen sind. Vielmehr ist mit Bezugnahme auf VALUE und ALLHAT die Bedeutung der adäquaten Blutdrucksenkung speziell für die Senkung des Schlaganfallrisikos hervorzuheben. Die Ergebnisse zu VALUE sind immer mit der Nennung der Studienmedikation zu berichten (analog zur Bewertung der LIFE-Studie, in der der Vorbericht dies stringent durchführt).

2.4 Interpretation der LIFE-Studie

Der Trend bezüglich der Gesamtmortalität zugunsten von Losartan bleibt im Vorbericht unberücksichtigt (hazard ratio 0.88 (95 % CI 0.77-1.01), p=0.077). Da das Therapieziel (Lebensverlängerung) von herausragender Bedeutung für den Vorbericht ist, muss dieses Resultat in den Abschnitten „allgemeine Kurzfassung“ und „wissenschaftliche Zusammenfassung“ erwähnt und für die Gesamtbewertung berücksichtigt werden – im Einklang mit der sonst üblichen Vorgehensweise des IQWiG -. Der Vorbericht spekuliert auf Seite 128 über unterschiedliche Blutdruckwerte. Dies wird durch die publizierten Daten nicht gestützt. Weiterhin spekuliert der Vorbericht über eine mögliche Verzerrung der LIFE-Ergebnisse durch eine unter Losartan strenger an den Normwerten orientierten eingestellten Blutdruckwerten und über die problematische

Verblindbarkeit von Studien mit Beta-Blockern. Dazu ist anzuführen, dass die Patienten in der Atenolol-Gruppe klinisch relevant schlechtere Verträglichkeitsergebnisse zeigten (siehe Tabelle 4, Abbildung 6). Eine stärkere Titration von Atenolol konnte möglicherweise wegen schlechter Verträglichkeit nicht durchgeführt werden. Der Vorbericht (Seite 65) erwähnt nicht, dass sich unter dem Angiotensin-II-Antagonisten Losartan 25 % weniger neu aufgetretene Diabetesfälle als unter dem Beta-Blocker Atenolol manifestieren (hazard ratio 0.75 (95 % CI 0.63-0.88), $p=0.001$).

In der Diskussion fehlt der Hinweis auf Wachtell et al. [Wachtell K 2005], die zeigte, dass im Vergleich zu Atenolol unter Losartan weniger Vorhofflimmern auftrat. Vorhofflimmern ist dabei auch dem Oberbegriff kardiale Morbidität - wie im Berichtsplan aufgeführt - zuzuordnen. Diese Informationen müssen dem Vorbericht hinzugefügt werden, um eine ausgewogene Darstellung der Angiotensin-II-Antagonisten zu gewährleisten.

2.5 Interpretation der MOSES-Studie

In der MOSES-Studie war der Angiotensin-II-Antagonist Eprosartan im kombinierten primären Endpunkt (Tod, kardio vaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse) dem Kalziumantagonisten Nitrendipin signifikant überlegen (hazard ratio 0.79 (95 % CI 0.66 – 0.96), $p=0.014$).

In der Interpretation des Vorberichtes fehlt die Darstellung des kombinierten sekundären Endpunktes, „zerebrale Morbidität“ (tödliche und nicht-tödliche zerebrovaskuläre Ereignisse): Hier war Eprosartan Nitrendipin signifikant überlegen. Stattdessen analysiert der Vorbericht - entgegen der Berichtsplan-Definition - nicht mehr die zerebrale Morbidität, sondern lediglich die Schlaganfälle.

Dieses Vorgehen widerspricht dem im Berichtsplan und Vorbericht selbst gesetzten Analyseziel (siehe Zielgrößen). Der Berichtsplan und der Vorbericht nennen die transitorischen ischämischen Attacken (TIA) noch als relevanten Endpunkt. Die Ergebnisse zu TIA werden im weiteren nicht berücksichtigt, obwohl die signifikant unterschiedlichen Ergebnisse zugunsten von Eprosartan der Publikation zu entnehmen sind und derartige Ereignisse eine erhebliche prognostische Relevanz besitzen [Rothwell PM 2005].

2.6 Gesamtrate der Herzinsuffizienz (Abschnitt 5.3.2.3 des Vorberichts)

Bei der Betrachtung Kalziumantagonisten versus Angiotensin-II-Antagonisten werden die Ergebnisse von VALUE und MOSES metaanalytisch inadäquat zusammengefasst. Die bestehende Heterogenität ist rein quantitativ, da in beiden Studien ein statistischer Trend mit medizinisch relevanten Effektgrößen zugunsten der Angiotensin-II-Antagonisten bestand. Aus diesem Grund und da hier nur zwei Studien zusammenzufassen sind ist ein metaanalytischer Ansatz mit zufälligen Effekten nicht gerechtfertigt. Nach state-of-the art muss ein Modell mit festen Effekten (Peto) gerechnet werden. Dies ergibt einen statistisch signifikanten Vorteil der Angiotensin-II-Antagonisten (RR 1.17, 95 % CI 1.02-1.34, $p=0.02$). Dass der DerSimonian und Laird-Ansatz hier wissenschaftlich falsch ist, ergibt sich schon aus der Betrachtung der unteren Konfidenzintervall-Grenzen der Einzelstudien (jeweils 0.99) im Zusammenhang mit der unteren Konfidenzintervall-Grenze aus dem Modell mit zufälligen Effekten (0.94).

2.7 Diskussion der Bedeutung der Blutdruckänderung im Zusammenhang mit Outcomeparametern

Die Darstellung des Blutdrucks im Vorbericht ist nicht sachgerecht. Zu bemängeln ist die fehlende Darstellung und Diskussion des Zusammenhangs zwischen Blutdrucksenkung und berichteten Outcomeparametern in Bezug auf jede einzelne Studie. Die Bedeutung einer solchen Diskussion erkennt der Vorbericht selbst in der Einleitung an, führt sie dann aber nicht durch.

2.8 Diskussion der Bedeutung des Diabetes mellitus per se und als Folge einer Diuretika-Therapie

Alle Argumente ab S. 170, dritter Abschnitt, des Vorberichts zum Risiko kardiovaskulärer Folgeereignisse, die in den unter den verschiedenen Therapie schemata neu entstehenden Diabeteskollektiven in ALLHAT auftreten, sind methodisch und inhaltlich falsch. Der hier vorgenommene Vergleich der entstandenen Diabeteskollektive hinsichtlich des kardiovaskulären Folgerisikos ist methodisch nicht valide, weil bereits eine Treatment* Neuaufreten-Diabetes Interaktion existiert. D. h. von den Patienten ohne Diabetes mellitus zu Baseline entwickeln nach zwei Jahren Behandlung unter Chlorthalidon 329 von 3557 Patienten (9.3%) gegenüber unter Amlodipin 157 von 2077 Patienten (7.2%) gegenüber unter Lisinopril 111 von 1994 (5.6%) Patienten einen Diabetes mellitus (Tabelle 3 [Barzilay JI 2006]). Aus der unterschiedlichen Wirksamkeit der drei Behandlungsgruppen hinsichtlich der Verhinderung eines Neuaufretens eines Diabetes mellitus folgt unmittelbar, dass diese unter Behandlung entstandenen, signifikant unterschiedlich großen Kollektive auch hinsichtlich kardiovaskulärer Folgeereignisse methodisch nicht vergleichbar sind.

Zudem ist die Zeitspanne zwischen Erstauftreten eines Diabetes und einer Entwicklung kardiovaskulärer Folgekomplikationen zu lang, als dass sie in Studien wie ALLHAT erfasst werden kann. Aus diesem Grund empfiehlt das NICE für jüngere Patienten die Anwendung von ACE-Hemmer bzw. bei ACE-Hemmer-Unverträglichkeit Angiotensin-II-Antagonisten, weil ein Neuaufreten eines Diabetes mellitus besonders bei jüngeren, nicht komorbiden Patienten relevant ist aus Gründen der längeren zu erwartenden Diabetestherapiezeitdauer.

Die Diabetesmanifestation wird im Rahmen der unerwünschten Arzneimittelwirkungen bewertet (S. 106 ff.). In der Zusammenfassung zur Diabetesmanifestation fehlen die Aussagen zu den Unterschieden in der Diabetesmanifestation zwischen ACE-Hemmer und Kalziumantagonisten aus der ALLHAT-Studie. Diese Bewertung wird im Rahmen der Zusammenfassung (S. 160 ff.) wiederholt und dann – nach der Diskussion - im Fazit nicht mehr erwähnt. Das Neuaufreten eines Diabetes ist ein patientenrelevanter Endpunkt und damit in die „allgemeine Kurzfassung“ und in die „wissenschaftliche Zusammenfassung“ aufzunehmen. In der Diskussion rekurrieren die Autoren auf eine im November 2006 (?) veröffentlichte Metaanalyse (S. 168, Zitat Nr. 49 – laut Quelle bereits im Dezember 2004 publiziert): *„Inwieweit diese erhöhte Diabetesmanifestation mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert ist, blieb bis zur Veröffentlichung der ALLHAT-Daten [49] zur Diabetesmanifestation im November 2006 unklar und war Gegenstand zahlreicher Spekulationen.“*

Die genannte Quelle trifft keine Aussagen zum Zusammenhang einer erhöhten Diabetesmanifestation und dem kardiovaskulären Risiko, kommt aber zum Schluss, dass der positive Effekt der ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Antagonisten auf die Diabetesmanifestation nicht nur als ein schlechteres Ergebnis der Betablocker- bzw. Diuretikagruppe (-23%) interpretiert werden könne, sondern ein positiver Effekt sei, der sich auch in einer relativen Risikoreduktion gegenüber Placebo (-27%) und dem als metabolisch neutral angesehenen Kalziumantagonisten (-19%) zeige.

Die Schlussfolgerung (S. 171) *„Die Entwicklung eines Diabetes mellitus unter einer Diuretikatherapie führt nicht zu einer Zunahme des Risikos für kardiovaskuläre Komplikationen“* ist eine Spekulation und basiert auf methodisch mangelhaften Post-hoc Analysen.

Es ist zudem nicht sachgerecht, nur in der Diskussion zur Neuentwicklung des Diabetes mellitus unter Diuretika (S. 169 des Vorberichtes) Evidenz aus Interventions- und Beobachtungsstudien heranzuziehen. Dieses Vorgehen widerspricht der eigenen Methodik und an anderer Stelle werden Interventions- und Beobachtungsstudien nicht berücksichtigt.

Für das Aussprechen der Empfehlung ein Thiaziddiuretikum nach dem Auftreten eines Diabetes mit Triamteren bzw. Amilorid zu kombinieren müsste im Vorbericht die Wirksamkeit dieser Kombination zunächst nachgewiesen werden. Anhand derselben Argumentationslinie kann man z. B. jedem in ALLHAT und VALUE nachgewiesenen Unterschied bei der Schlaganfallrate bzw. bei der Herzinsuffizienz die klinische Bedeutung absprechen, indem man fordert, dass die Patienten einfach ein anderes, den Blutdruck stärker senkendes Medikament derselben Wirkstoffgruppe nehmen sollten, oder dass die Patienten zusätzliche blutdrucksenkende Medikamente nehmen sollten, um die Blutdruckunterschiede zwischen den Gruppen zu egalisieren.

Eine Metaanalyse [Elliott WJ 2007] von 22 Studien mit insgesamt über 140.000 Patienten belegt, dass Diuretika im Vergleich zu anderen Antihypertensiva mit einem erhöhten Diabetesrisiko assoziiert sind. Von allen untersuchten Antihypertensiva waren Diuretika mit dem höchsten, Angiotensin-II-Antagonisten mit dem niedrigsten Risiko für die Entstehung eines neuen Diabetes mellitus assoziiert. Diese Metaanalyse weist auch nach, dass – anders als im Vorbericht dargestellt - die Kalziumantagonisten sich stoffwechselneutral verhalten, eine ähnliche Rate des Neuaufretens eines Diabetes mellitus aufweisen wie Placebo und hinsichtlich des Neuaufretens eines Diabetes mellitus Diuretika signifikant überlegen sind. Diese Metaanalyse ist in die Nutzenbewertung aufzunehmen.

Es existiert keine Studie, die das kardiovaskuläre Risiko eines unter Diuretikatherapie manifest gewordenen Diabetes mit dem kardiovaskulären Risiko eines unter anderen Umständen manifest gewordenen Diabetes vergleicht. Dementsprechend liegen – gemessen an den Einschlusskriterien des IQWiG - keine Daten vor, die ein geringeres kardiovaskuläres Risiko eines Diabetes mellitus unter Diuretikatherapie belegen würden. Folglich ist auch die Aussage des Berichts, die Entwicklung eines Diabetes mellitus unter einer Diuretikatherapie führe nicht zu einer Zunahme des Risikos für kardiovaskuläre Komplikationen, ohne Beleg.

2.9 Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Die Datenlage zu den sonstigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist aufgrund der unterschiedlichen Darstellung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen in den verschiedenen Publikationen nicht allein aus den in die Nutzenbewertung einbezogenen Studien synthetisierbar. Z. B. werden in ALLHAT nur manche schwerwiegende Ereignisse aufgeführt, in VALUE dagegen werden die prä-spezifizierten unerwünschten

Arzneimittelwirkungen, solche mit einer Inzidenz >3% und einen Unterschied zwischen den Gruppen von >1% und die schwerwiegenden unerwünschten Arzneimittelwirkungen aufgeführt. Insbesondere die zusammenfassende Darstellung bezüglich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen im Vorbericht ist unausgewogen. Statistische Signifikanzen werden nur bezüglich der Gruppe der Angiotensin-II-Antagonisten dargestellt, obwohl in den der Zusammenfassung folgenden Tabellen auch Signifikanzen zu den Unterschieden in den unerwünschten Arzneimittelwirkungen der anderen Wirkstoffe enthalten sind. Es ist zudem nicht sachgerecht, bspw. den statistisch signifikanten Unterschied bezüglich peripherer Ödeme i. H. v. 33% unter Amlodipin versus 15% unter Valsartan (S. 124, Tabelle 14) auf eine Stufe zu stellen mit Unterschieden, die sich in der Größenordnung von ein bis zwei Absolutprozent bei einer einstelligen Inzidenz bewegen.

Bei den ACE-Hemmern Angioödeme als die häufigste Nebenwirkung zu benennen (S. 114 in Verbindung mit Tabelle 14, S. 116), ist bei einer Inzidenz von 0.1% bzw. 0.4% nicht sachgerecht.

Zuverlässige Quelle für sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind die Fachinformationen der Arzneimittel, die die Evidenz auch aus placebokontrollierten Studien, Beobachtungs- und Fall-Kontroll-Studien sowie den Spontanmeldungen zusammenführen.

3. ANMERKUNGEN ZUR PROJEKT-SPEZIFISCHEN METHODIK UNTER JEWEILIGER ANGABE WISSENSCHAFTLICHER LITERATUR ZUR BEGRÜNDUNG DER ANMERKUNG

Boehringer Ingelheim hatte bereits im September 2005 eine ausführliche Stellungnahme zum IQWiG-Berichtsplan vom 24. August 2005 gegenüber dem IQWiG abgegeben. Boehringer Ingelheim hat bis heute keine Reaktion auf diese Stellungnahme erhalten. Die Anmerkungen der Stellungnahme fanden keine Berücksichtigung im Vorbericht und sind deshalb auch weiterhin gültig. Es gibt die folgenden weiteren Kritikpunkte:

3.1 Ersteinstellung versus Therapieumstellung

Im Vorbericht werden ohne wissenschaftliche Begründung verschiedene grundlegende therapeutische Situationen (Ersteinstellung, Therapieumstellung, Therapierweiterung) unter dem nicht näher spezifizierten Begriff „Therapie der ersten Wahl“ zusammen betrachtet. Es müsste erst untersucht werden, ob z. B. die Studien zur Therapieumstellung auch eine Aussage zur therapeutischen Ersteinstellung zulassen und vice versa.

Bei den Studien ALLHAT, VALUE, JMIC-B, MOSES, AASK und UKPDS-39 werden Antihypertensiva der ersten Wahl nach einer Therapieumstellung verglichen. Zur vergleichenden Nutzenbewertung bei Ersteinstellung liegen lediglich die Studien VHAS (Chlorthalidon vs Verapamil), ABCD (Enalapril vs Nisoldipin) und MRC (Bendrofluazid vs Propranolol) vor. Diese Unterscheidungen und Einschränkungen müssen in den zusammenfassenden Abschnitten gesondert vermerkt werden.

3.2 Älteres und komorbides Patientenkollektiv

Es können aus den vorliegenden Daten nur Aussagen zum Patientennutzen in einem älteren und ko-morbiden Patientenkollektiv abgeleitet werden (z. B. ALLHAT: Alter = 55 Jahre; mind. ein CHD (chronic heart disease) Risiko-Faktor). Zum Patientennutzen bei Ersteinstellung bei jüngeren Hochdruckpatienten und zur Ersteinstellung von Hochdruckpatienten ohne Begleitmorbidität liegen keine Studien vor. Dies muss in den zusammenfassenden Abschnitten gesondert vermerkt werden.

3.3 Extrapolation der Ergebnisse von Einzelwirkstoffen auf Wirkstoffgruppen

Die wissenschaftliche Frage der Verallgemeinerung von Studienergebnissen von Wirkstoffen auf Wirkstoffgruppen wurde im Vorbericht nicht untersucht und darf deshalb auch nicht in den zusammenfassenden Abschnitten postuliert werden. Insbesondere ist es nicht sachgerecht, Einzelstudienergebnisse ohne Angabe des Wirkstoffes und der gegebenen Dosis zu diskutieren.

Der Änderung des Titels in „Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen [...]“ und der nachfolgenden Bewertung anhand von Wirkstoffgruppen möchten wir hiermit deutlich widersprechen. Der Vorbericht fasst zudem Wirkstoffe in Gruppen zusammen, die pharmakologisch sehr weit voneinander entfernt sind. So werden Wirkstoffe unterschiedlicher Pharmakologie und unterschiedlicher ATC-Codes in der „Gruppe der Thiaziddiuretika“ zusammengefasst. Darin enthalten sind jedoch auch Nicht-Thiaziddiuretika. Das analoge Vorgehen findet sich auch bei den Kalziumantagonisten. Hier werden Dihydropyridinderivate und Kalziumantagonisten vom Verapamil-Typ undifferenziert betrachtet. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht.

Wenn das IQWiG seine Nutzenbewertung der antihypertensiven Monotherapie auf Studienergebnisse zu einzelnen Wirkstoffen fußt, dann hat es vor Verallgemeinerung dieser Ergebnisse zu Wirkstoffen auf Wirkstoffgruppen zunächst auch den Nachweis zu führen, dass eine solche Verallgemeinerung von Ergebnissen zu jedem einzelnen Wirkstoff auf jede einzelne Wirkstoffgruppe möglich ist. Denn nach Abschnitt 2.2 Methodenpapier hat die Studienbeurteilung des IQWiG zum Ziel, die Ergebnissicherheit und die Übertragbarkeit auf die deutsche Population darzustellen.

Wegen der bekannten hohen Korrelation von mittleren (systolischen) Blutdruckdifferenzen zu Endpunktdifferenzen müsste dazu in einem integrierten Modell untersucht werden, inwiefern die gefundenen Unterschiede bei klinischen Endpunkten auf Unterschiede in der blutdrucksenkenden Potenz der Einzelmedikamente zurückzuführen sind. Für eine Verallgemeinerung auf Wirkstoffgruppenvergleiche müsste dann nachgewiesen werden, dass die übrigen Vertreter der Wirkstoffgruppe gleichermaßen stark den Blutdruck senken. Weiterhin müssen für eine Verallgemeinerung auf Wirkstoffgruppen konsistente Ergebnisse bei verschiedenen Vertretern dieser Wirkstoffgruppe vorliegen. Ansonsten ist diese Frage wissenschaftlich nicht zu beantworten.

3.4 Selektionsbias

Es fehlen wissenschaftliche Untersuchungen zu möglichen groben Verzerrungen durch Selektionsbias bei den Studien zur Therapieumstellung (ALLHAT, VALUE, JMIC-B, MOSES, AASK, UKPDS-39).

Bisher finden sich im Vorbericht keine Angaben zur antihypertensiven Vorbehandlung der Patienten (Dauer und Wirkstoffgruppe). Um die Resultate der klinischen Studien auf die entsprechende therapeutische Versorgungsrealität übertragen zu können, ist es wichtig, mögliche Ergebnisverzerrungen auf Grund von Selektionsbias erkennen zu können.

Untersuchungen zum Thema Selektionsbias:

Zu ALLHAT wird in keiner Publikation die Vormedikation der Patienten zum Studienbeginn berichtet. Insgesamt waren 90% der Patienten antihypertensiv vorbehandelt. Unklar ist der prozentuale Anteil der Wirkstoffgruppen.

Daraus ergeben sich zwei potentielle Probleme:

1. Es ist denkbar, dass z. B. vor allem mit Diuretika zuvor gut eingestellte Patienten in die Studie eingeschlossen wurden. Dies hätte zur Folge, dass die Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnisse zu Gunsten der mit Diuretika behandelten Patientengruppe ausfallen.
2. Es ist die Frage zu klären, ob sich die Gesamtergebnisse auch auf die mit bestimmten Wirkstoffgruppen vorbehandelten Patienten extrapolieren lassen.

Außerdem ist in Abhängigkeit von der Vorbehandlung die Frage des Medikationsübergangs zu Beginn der randomisierten Studienphase auf den Einfluss zum zeitlichen Verlauf der Ereignisraten zu untersuchen. Es sind z. B. bei ALLHAT bereits unmittelbar nach Studienbeginn relevante Unterschiede in Endpunkten wie Herzinsuffizienz zwischen den Gruppen zu beobachten, welche üblicherweise erst als klinische Langzeitfolgen des überhöhten Blutdrucks auftreten. In einer Publikation wird hier von einer hoch-signifikanten Interaktion zwischen Lisinopril und Chlorthalidon beim zeitlichen Auftreten von Herzinsuffizienz berichtet [ALLHAT study group 2002]. D.h. die gefundenen Unterschiede sogar im ALLHAT-Gesamtkollektiv sind für Lisinopril versus Chlorthalidon signifikant unterschiedlich über die Zeit hinweg. Z. B. ergibt sich nach dem ersten Jahr sogar ein leichter numerischer Vorteil für die Lisinopril-Gruppe (siehe Anhang Abbildung 3).

Diese Überprüfungen zum Thema Selektionsbias und Robustheit der Resultate sind für sämtliche Studien zur Therapieumstellung und zur Zweiteinstellung durchzuführen.

3.5 Bewertung der Beta-Blocker-Studien

In der Besprechung der LIFE-Studie (Seite 128) wird auf die Problematik der Verblindung bei Beta-Blocker-Studien hingewiesen. Hierbei ist anzumerken, dass dieser Hinweis generell bei der Bewertung aller Beta-Blocker-Studien gilt und bei allen Beta-Blocker-Studien im Vorbericht genauso erwähnt werden muss.

3.6 Abweichung vom Berichtsplan bei Bewertung des Einschlusses der Studien nach Einschlusskriterien sowie beim Umgang mit Zielparametern

Im Berichtsplan und Vorbericht werden Einschlusskriterien für die Studien sowie Zielparameter definiert, die im Anschluss im Vorbericht nicht mehr befolgt werden. Einige der in die Bewertung eingeschlossenen Studien hätten laut den IQWiG-Kriterien nicht aufgenommen werden dürfen, andere Studien hätten nicht ausgeschlossen werden dürfen (siehe Abschnitte 1 und 2). Im Vorbericht Abschnitt 5.2.1 wird vermerkt: „Alle eingeschlossenen Probanden waren hypertensiv, wobei die Hypertoniekriterien zum Teil differierten.“ In einigen Fällen

wurde nur ein erhöhter diastolischer Blutdruck zu Beginn der Studie (HAPPHY, MIDAS, AASK, ABCD) als Einschlusskriterium genannt. „In anderen Studien fand der erhöhte systolische und diastolische Blutdruck zu Studienbeginn Berücksichtigung. Ausnahmen hiervon bilden die MOSES-Studie, die als Einschlusskriterium lediglich eine „behandlungsbedürftige Hypertonie“ nennt, und die SHELL-Studie, die eine isolierte systolische Hypertonie für die Studienteilnahme fordert.“

Im Vorbericht wird ohne Begründung von dem primären Einschlusskriterium des Berichtsplans abgewichen. Dieses Vorgehen ist methodisch nicht sachgerecht. Entweder geht der Vorbericht nach seinen eigenen Kriterien vor oder es ist ein Amendment zum Berichtsplan vorzulegen, bevor die Untersuchung beginnen kann.

Zudem weicht das IQWiG im weiteren bei der Bewertung der eingeschlossenen Studien von der selbst niedergelegten Methodik ab. Die im Berichtsplan sowie dem Vorbericht zunächst genannten Zielparameter wurden in dem Vorbericht verändert (siehe hierzu folgende Tabelle). In der Folge werden z. B. für die Angiotensin-II-Antagonisten vorteilhafte Ergebnisse nicht mehr aufgeführt. Die durchgeführten Metaanalysen beziehen sich ebenfalls nur auf die neuen sieben Oberkategorien. Diese zusätzliche Einschränkung der Zielgrößen in Abweichung von Berichtsplan und Vorbericht ist ein Verstoß gegen die eigene Methodik und damit nicht zulässig.

In seinem Fazit (S. 172) bezieht sich der Vorbericht nur noch auf die „schweren kardiovaskulären Komplikationen“, alle anderen Zielgrößen bleiben unerwähnt. Dieses Vorgehen ist nicht sachgerecht.

Berichtsplan- und Vorberichts-Zielgrößen	Im Vorbericht tatsächlich analysierte Zielgrößen
Kardiale Morbidität und Mortalität (MI tödlich/nicht tödlich, HI, koronare Revaskularisation, AP, KHK, Arrhythmie, kardiales Aneurysma, koronare Intervention)	Gesamtmortalität
Zerebrale Morbidität und Mortalität (Insult tödlich/nicht tödlich, zerebrale Blutung, TIA, Subarachnoidalblutung, Endarteriektomie)	Schwere kardiovaskuläre Komplikationen (nur noch: Myokardinfarkt, Insulte, Herzinsuffizienz, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt)
QoL	QoL und Therapiezufriedenheit
Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen	Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen (unerwünschte Ereignisse, Diabetesmanifestation, sexuelle Funktionsstörung)

3.7 Bewertung des Eskalationsschemas

Zitat Vorbericht: „Um mit der Fragestellung dieses Berichts überhaupt Aussagen zur blutdrucksenkenden Therapie mit einem Antihypertensivum der ersten Wahl treffen zu können, musste im Falle einer Kombinationsbehandlung die Prüfintervention mit weiteren antihypertensiven Medikamenten im Sinne einer Eskalationstherapie, diese zusätzliche medikamentöse blutdrucksenkende Therapie auch Bestandteil der Vergleichsbehandlung sein.“

Der Anteil nachhaltig gut eingestellter Patienten lag bei ALLHAT bei ca. 50 %. Dies bedeutet, dass eine ausreichende Blutdruckkontrolle für alle anderen Patienten nicht mit Monotherapie, sondern einer Kombinationstherapie erfolgen muss. Die obige Aussage ist nicht zutreffend, weil die Wahl des Kombinationspartners nicht unabhängig von dem Wirkstoff der ersten Gabe ist. Gerade gleichartige Eskalationsschemata können zu systematischen Verzerrungen aufgrund einer Interaktion Wirkstoff * Eskalationsbehandlung führen. Der Vergleich von verschiedenen Behandlungsstrategien mit unterschiedlichem Eskalationsschema ist methodisch möglich und vor allem im klinischen Alltag relevant, sofern im Studienprotokoll die näheren Umstände des Eskalationsschemas beschrieben werden. Hier gibt der Vorbericht kein wissenschaftliches Argument gegen die Einbeziehung entsprechend geplanter Studien.

Zudem ist in der ALLHAT-Studie zu beobachten, dass das Eskalationsschema Ungleichheiten in Step 2 zwischen den Behandlungsgruppen zulässt – ein völlig gleichartiges Eskalationsschema ist nur zwischen Vergleichen innerhalb derselben oder verwandter Wirkstoffgruppe(n) ethisch möglich.

Die Übertragbarkeit der in den Studien gewählten Eskalationsschemata auf die deutsche klinische Praxis ist in Frage zu stellen. So geben die ALLHAT Autoren selbst zu bedenken „... the agents available for step-up led to a somewhat artificial regimen (use of sympatholytics rather than diuretics and CCBs) of step-up drugs in the ACE-inhibitor group.“ Das ALLHAT-Eskalationsschema (Step 2: Reserpin/Clonidin/Atenolol. Step 3: Hydra-

lazin) ist beispielsweise nicht auf die deutsche Situation übertragbar. Zudem sind Reserpin und Hydralazin im deutschen Markt nur in Kombination mit HCT verfügbar. Somit sind die ALLHAT-Resultate zu Lisinopril (z. B. Lisinopril mit schlechterer 5-Jahres-Compliance als Amlodipin und Chlorthalidon (61% vs. 71% und 72%)) nicht übertragbar auf die relative Wirksamkeit einer initialen Therapie mit Chlorthalidon versus Amlodipin versus Lisinopril in Deutschland mit dem für Lisinopril üblichen Steigerungsschema.

3.8 Nutzen-Risiko-Bewertung

Für die Beurteilung von Nebenwirkungen und deren Häufigkeiten sind Publikationen zu den im Vorbericht gewählten Studien alleine nicht geeignet. Zudem obliegt die Nutzen-Risiko-Bewertung von Arzneimitteln in Deutschland dem BfArM als zuständiger Bundesoberbehörde. Eine zuverlässige Quelle für einen Nutzen-Risiko-Vergleich verschiedener Arzneimittel im deutschen Markt sind die amtlichen Fachinformationen, die den aktuellen Zulassungsstatus und komplexen medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisstand eines Medikamentes unter Berücksichtigung der kompletten Evidenz widerspiegeln. So ist beispielsweise nicht nachvollziehbar, dass diesbezüglich der Vorbericht Studien mit weniger als 1000 Patientenjahren pro Gruppe aus der Bewertung ausschließt, placebokontrollierte Studien als Hauptquelle für Sicherheitsdaten und epidemiologische Quellen unberücksichtigt lässt, sich auf die Vollständigkeit der Sicherheitsparameter-Berichterstattung in Publikationen mit Schwerpunkt auf Wirksamkeitseindpunkten verlässt, und insbesondere die Begriffswelt von unerwünschten Ereignissen und unerwünschten Arzneimittelwirkungen an verschiedenen Stellen des Dokuments verwischt.

3.9 Nichtberücksichtigung der publizierten Metaanalysen

Nach internationalen Standards der EbM wird der höchste Evidenzgrad (1a) den Metaanalysen zugeordnet. Der Ausschluss von publizierten Metaanalysen und deren fehlende Interpretation durch das IQWiG im Rahmen der Zielgrößenbewertung ist zu bemängeln.

3.10 Notwendige Berücksichtigung von Endorganstudien

Zur kardialen Morbidität gehören das Vorhofflimmern und die linksventrikuläre Hypertrophie, beide Erkrankungen gehen mit einem hohen „burden of disease“ einher. Zur zerebralen Morbidität müssen auch die transitorischen ischämischen Attacken (TIA) gezählt werden. Die Einschlusskriterien für die Bewertung sind zu erweitern und in der Folge sind Endorganstudien in den Vorbericht aufzunehmen.

3.11 Bewertung von in Deutschland zugelassenen und verfügbaren Wirkstoffen

Das IQWiG hat lt. Berichtsplan (S. 5) zur Aufgabe, in Deutschland zugelassene und verfügbare Wirkstoffe zu bewerten. In einigen der vom IQWiG in den Vorbericht eingeschlossenen Studien werden Wirkstoffe verwendet, die entweder in Deutschland nicht verfügbar sind (z. B. nicht als Monotherapie oder auch gar nicht) oder nicht in der in der Studie verwandten Formulierung verfügbar sind (Bendroflumethiazid, Bendrofluazid u. Trichlormethiazid).

3.12 Kritik an zusammenfassender Bewertung

Die zusammenfassende Bewertung im Vorbericht folgt nicht der IQWiG Methodologie Abschnitt 2.1 Paragraph „Zusammenfassende Bewertung“ (Seite 43, 44).

Literaturverzeichnis

- ALLHAT study group: JAMA 2002; 288: 2981-2997
Barzilay JI et al: Arch Int Med 2006, 166:2191-2201
Berl T et al.: Ann Intern Med 2003; 138: 542-549
Bloom BS: Clin Ther 1998; 20 (4): 671-681
Brenner BM et al.: N Engl J Med 2001; 345: 861-869
Conlin PR et al.: Clin Ther 2001; 23 (12): 1999-2010
Dahlöf B et al.: Lancet 2005; 366: 895-906
Deutsche Hochdruckliga: Hypertonie, Empfehlungen der Hochdruckbehandlung 19. Aufl. 2007
Elliott WJ et al.: J Am Board Fam Med 2007; 20: 72-80
Elliott WJ et al.: Lancet 2007; 369 (9557): 201-207
Hasford J et al.: J Hum Hypertens 2002; 16: 569-575
Healey JS et al.: J Am Coll Cardiol 2005; 45 (11): 1832-1839
Klingbeil AU et al.: Am J Med 2003; 115: 41-46
Lacourcière Y et al.: Blood Press Monit 2004; 9: 203-210
Lewis EJ et al.: N Engl J Med 2001; 345 (12): 851-860
Lithell H et al.: J Hypertens 2004; 22: 1605-1612
Management Committee: Clin Exp Pharmacol Physiol 1997; 24: 188-192
Parving H et al.: N Engl J Med 2001; 345: 870-878
PDR (physicians desk reference) 2007 online:
http://www.thomsonhc.com/pdrel/librarian/ND_PR/Pdr/SBK/2/PFPUI/Lo1mN5b1MDInA7/ND_PG/SearchBroadCrumbPrintReady/ND_CPPdr/CS/4B4BD7/ND_CPR/KeywordSearch/ND_T/PDRel/ND_P/PdrStedmanHerbal/DUPLICATIONSHIELDSYNC/9D58DA/ND_B/PDRel/PFFormActionId_pdrcommon.BrandAction/null/SBK/2?ContentDesc=Prinivil+Tablets&DocumentDefinition=pdrcommon.Pdr&DocumentId=52402433 Zugriff am 19.03.07
Rothwell PM et al.: Lancet 2005; 366: 29-36
Schrader J et al.: Stroke 2005; 36: 1218-1226
Wachtell K et al.: J Am Coll Cardiol 2005; 45 (5): 712-719
Wogen J et al.: J Managed Care Pharm 2003; 9 (5): 424-429
Wright JT: JAMA 2005; 293: 1595-1608

Anhang 1 zur kombinierten Stellungnahme mit weiterführenden Informationen und Erläuterungen

1. Benennung von zusätzlichen im Vorbericht nicht genannten relevanten Studien

Unter Punkt 3 und in der Stellungnahme zum Berichtsplan sind weitere zu berücksichtigende Einschlusskriterien und Zielgrößen für Studien genannt. Unter Berücksichtigung dieser Argumente sind auch die folgenden Morbiditäts- und Mortalitätsstudien in die Bewertung mit aufzunehmen:

ASCOT [Dahlöf B 2005], IRMA-2 [Parving H 2001], RENAAL [Brenner BM 2001], SCOPE [Lithell H 2004].

1.1 ASCOT

In der ASCOT-Studie wurde die Kombinationsbehandlung aus dem Betablocker Atenolol und dem Diuretikum Bendroflumethiazid mit einer Kombination aus dem Kalziumantagonisten Amlodipin und dem ACE-Hemmer Perindopril verglichen.

ASCOT ist in die Nutzenbewertung aufzunehmen, weil neben den Monotherapien auch Kombinationstherapien Therapie der ersten Wahl darstellen.

1.2 IRMA 2-Studie und RENAAL-Studie

In IRMA-2, wurde die Wirkung des Angiotensin-II-Antagonisten Irbesartan bei hypertensiven Patienten mit Typ-2-Diabetes, Hypertonie und Mikroalbuminurie evaluiert. Insgesamt erhielten 590 Patienten während 2 Jahren entweder täglich 150 mg oder 300 mg Irbesartan bzw. Placebo add-on zur Standardtherapie.

In der RENAAL-Studie wurde die Wirkung von Losartan bei hypertensiven Patienten mit Typ-2-Diabetes und einer Proteinurie von mindestens 500 mg/24 Stunden bzw. 300 mg/l untersucht.

Sowohl die IRMA-2-Studie als auch die RENAAL-Studie belegen - die renale Morbidität betreffend - einen relevanten Zusatznutzen der Vertreter der Angiotensin-II-Antagonisten, der in derselben Weise nicht für Antihypertensiva anderer Wirkstoffgruppen belegt ist, und sind in die Nutzenbewertung aufzunehmen.

1.3 SCOPE

In der SCOPE Studie wurden 4937 Patienten mit Hypertonie aufgenommen. Die Studienteilnehmer erhielten zunächst randomisiert entweder Candesartan in einer Dosis von 8 mg/Tag oder Placebo zusätzlich zur Standardtherapie. Jedoch konnte bei nicht ausreichendem Ansprechen nach Dosisverdoppelung auch mit anderen Antihypertensiva (empfohlener erster Partner war Hydrochlorothiazid) kombiniert werden.

Die SCOPE-Studie belegt - die zerebrale Morbidität betreffend – einen relevanten Zusatznutzen des Vertreters der Angiotensin-II-Antagonisten, der in derselben Weise nicht für Antihypertensiva anderer Wirkstoffgruppen belegt ist, und ist in die Nutzenbewertung aufzunehmen.

1.4 Fazit zu den Angiotensin-II-Antagonisten insgesamt

Die Angiotensin-II-Antagonisten sind eine vergleichsweise junge Wirkstoffgruppe, die aber vielseitig dokumentierte Vorteile aufweist und neben weiteren Indikationen für die Hypertoniebehandlung sehr gut belegt ist.

2. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien

2.1 ALLHAT-Ergebnisse in der ACE-Hemmer-Gruppe

Für die Nutzen-Bewertung von Lisinopril und für daraus ggf. ableitbare Aussagen über die ACE-Hemmer-Wirkstoffgruppe aus der ALLHAT-Studie dürfen nur die Daten von nichtschwarzen Patienten herangezogen werden. Dies betrifft alle Berichtsteile und Aussagen, die auf Lisinopril-Daten aus ALLHAT zurückgreifen und sämtliche Aussagen zur Nutzenbewertung von ACE-Hemmern versus Diuretika und ACE-Hemmer versus Kalziumantagonisten.

Begründung:

1) Wie in [ALLHAT study group 2002], Abbildung 6 (s.u.) zu erkennen, liegt eine klinisch relevante und z. T. statistisch signifikante Treatment * Race Interaktion für beide paarweisen Vergleiche der Lisinopril Gruppe bei sämtlichen primären und sekundären klinischen Endpunkten vor.

Siehe [ALLHAT study group 2002]– Figure 6

	RR (95% CI) für Lisinopril / Chlorthalidon Vergleich		
	Nicht-tödlicher MI & kardiovaskulärer Tod	Gesamtmortalität	Schlaganfall
schwarze Patienten	1.10 (0.94 -1.28)	1.06 (0.95 -1.18)	1.40 (1.17 -1.68)
nichtschwarze Patienten	0.94 (0.85 - 1.05)	0.97 (0.89 - 1.06)	1.00 (0.85 - 1.17)

	RR (95% CI) für Lisinopril / Chlorthalidon Vergleich		
	Kombinierte KHK	Kombinierte kardiovaskuläre Erkrankungen	Herzinsuffizienz
schwarze Patienten	1.15 (1.02 -1.30)	1.19 (1.09 -1.30)	1.32 (1.11 -1.58)
nichtschwarze Patienten	1.01 (0.93 - 1.09)	1.06 (1.00 - 1.13)	1.15 (1.01 - 1.30)

D.h., bei sämtlichen Endpunkten sind die Ergebnisse Lisinopril versus Chlorthalidon in Schwarzen in einem klinisch relevanten Maße verschieden (ungünstiger für Lisinopril) als in Nichtschwarzen. Dies wird besonders deutlich bei Schlaganfall und Herzinsuffizienz, wo die RR-Effektschätzer von 40% bzw. 32% Risikoerhöhung in schwarzen Patienten zurückgehen auf 0% und 15% Risikoerhöhung in nichtschwarzen Patienten unter Lisinopril.

D.h., es liegt eine klassische Treatment*Race Interaktion von hoher klinischer Relevanz für den paarweisen Vergleich von Lisinopril versus Chlorthalidon vor. Dasselbe gilt auch für die paarweisen Vergleiche von Lisinopril versus Amlodipin (nicht gezeigt in der ALLHAT Publikation).

2) Wie in Figure 2 [Wright JT 2005] zu erkennen, haben die konsistent unterschiedlichen Ergebnisse bei schwarzen versus nichtschwarzen Patienten für Lisinopril versus Chlorthalidon (und Lisinopril vs. Amlodipin) ihre Grundlage in entsprechend unterschiedlichen Ergebnissen bei den Blutdruckverlaufsdaten. D.h. die Blutdruckdaten sind weitere Evidenz dafür, dass die Interaktion Treatment*Race für Lisinopril-Vergleiche kein zufälliges Ergebnis sind.

Hierzu werden in der Originalpublikation keine detaillierten Aussagen getroffen, sondern es wird lediglich vermerkt: *“The mean follow-up systolic BP for all participants was 2 mm Hg higher in the lisinopril group than in the chlorthalidone group, 4 mm Hg higher in blacks, and 3 mm Hg higher in those 65 years or older”*. Hieraus kann man folgern, dass bei nichtschwarzen Patienten ($\approx 65\%$ Anteil) die mittlere systolische Blutdrucksenkung in der Lisinopril-Gruppe etwa 0.9 mm Hg schwächer war als in der Chlorthalidon-Gruppe.

In der speziellen Publikation zu den ALLHAT-Resultaten in schwarzen versus nichtschwarzen Patienten Tabelle 2 [Wright JT 2005] finden sich mehr Angaben. Aus dieser Publikation wurden im Vorbericht Abschnitt 5.5.4, die Tabellen 16 und 17 erstellt, die im Folgenden wiedergegeben werden mit zusätzlichen Angaben:

	Mittlere Senkung des Blutdrucks nach 4 Jahren im Vergleich zu Baseline					
	Lisinopril		Chlorthalidon		Amlodipin	
	SBD	DBD	SBD	DBD	SBD	DBD
schwarze Patienten	6.8	5.6	10.5	6.6	8.8	6.6
nichtschwarze Patienten	12.0	8.0	12.3	7.6	12.3	8.7
Δ (nichtschwarze – schwarze Patienten)	5.2	3.4	1.7	1.0	3.5	2.1

Betrachtet man den Anteil der Patienten, der das Blutdrucktherapieziel erreichte, ergibt sich ein ähnliches Bild (siehe Tabelle 2 [Wright JT 2005]):

	BP Responder (<140/90 mmHg) nach 1 und 4 Jahren (%)					
	Lisinopril		Chlorthalidon		Amlodipin	
	1 Jahr	4 Jahren	1 Jahr	4 Jahren	1 Jahr	4 Jahren
schwarze Patienten	42.0	54.2	53.3	63.4	50.5	60.2
nichtschwarze Patienten	55.0	67.4	60.2	68.9	57.7	68.6
Δ (nichtschwarze – schwarze Patienten)	13.0	13.2	6.9	5.5	7.2	8.4

Wie zu sehen, ist der Unterschied zwischen schwarzen und nichtschwarzen Patienten in der blutdrucksenkenden Potenz in der Lisinopril-Gruppe während der gesamten Studiendauer erheblich stärker ausgeprägt als bei Chlorthalidon und Amlodipin. D.h., es liegt auch hier eine

klassische Treatment*Race Interaktion von hoher klinischer Relevanz für die paarweisen Vergleiche von Lisinopril vs. Chlorthalidon und auch Lisinopril vs. Amlodipin vor. Und die Erklärung für diese Interaktion in den Blutdruckdaten liegt in der differentiellen Wirkung von Lisinopril bei schwarzen versus nichtschwarzen Patienten.

Damit ist gezeigt, dass die klinisch relevanten Unterschiede in der relativen Wirksamkeit zwischen Lisinopril und Chlorthalidon sowie von Lisinopril vs. Amlodipin in dem ALLHAT-Gesamtkollektiv ihre Grundlage haben in der unterschiedlich blutdrucksenkenden Potenz von Lisinopril in schwarzen versus nichtschwarzen Patienten. Dies stellt ein weiteres inhaltliches Argument gegen die Zufälligkeit der Interaktion Treatment*Race bei den paarweisen Vergleichen mit Lisinopril dar.

3) Wie in Tabelle 4 [Wright JT 2005] zu erkennen, spiegeln auch die ALLHAT-Daten zu schwerwiegenden, unerwünschten Ereignissen dieselbe Treatment*Race Interaktion bei den beiden paarweisen Vergleichen mit der Lisinopril Gruppe wider.

	% Anteil (n /N) der Patienten mit schwerwiegenden unerwünschten Ereignissen		
	Lisinopril	Chlorthalidon	Amlodipin
schwarze Patienten	1.43 (46 / 3210)	0.56 (30 / 5369)	0.50 (16 / 3213)
nichtschwarze Patienten	0.96 (56 / 5844)	0.89 (88 / 9886)	0.50 (29 / 5835)
Δ % (schwarze – nichtschwarze Patienten)	0.47	-0.33	0.00

Selbst bei dem unerwünschten, aber seltenen Ereignis schwerwiegendes Angioödem, ergibt sich eine Halbierung der Eventrate bei Lisinopril in schwarzen von 0.72% (23 Fälle bei 3210 randomisierten Patienten) gegenüber 0.31% bei nichtschwarzen Patienten (18 Fälle bei randomisierten 5844 Patienten).

Bemerkung: Diese Unterschiede im Nebenwirkungsprofil in der Lisinopril-Gruppe könnten auf den höheren Anteil von zusätzlichen blutdrucksenkenden Begleittherapien in schwarzen Patienten (wegen der geringeren blutdrucksenkenden Potenz von ACE-Hemmern in schwarzen Patienten) zurückzuführen sein. Allerdings gibt es dazu in der Publikation von Wright keine Angaben.

4) Der Interpretation des Vorberichts in Bezug auf die Übertragbarkeit der ALLHAT-Gesamtergebnisse ist nicht zu folgen. Die möglichen Treatment*Race Interaktionen sind durch den Vorbericht nicht adäquat untersucht und bewertet worden. Im Vorbericht wird die Frage der Übertragbarkeit nicht gesondert untersucht. Die Gegenüberstellung der Gesamtergebnisse versus der Resultate in schwarzen Patienten versus der Resultate in nichtschwarzen Patienten wird lediglich univariat und an einem rein dichotomen statistischen Entscheidungskriterium (statistisch signifikant vs. nicht statistisch signifikant) ausgerichtet. Dies ist der eigentlichen Fragestellung - Übertragbarkeit der ALLHAT-Gesamtergebnisse auf das deutsche Gesundheitswesen – nicht angemessen.

Denn erstens wird ignoriert (im Widerspruch zum IQWiG-Methodenpapier, Abschnitt 2.2), dass es im Vorbericht A05-09 um die Nutzenbewertung für das deutsche Gesundheitswesen geht und in Deutschland keine 35% Schwarze leben. Deshalb sind auch a priori nur die ALLHAT-Ergebnisse bei nichtschwarzen Patienten übertragbar auf das deutsche Gesundheitswesen. Die Übertragbarkeit der Gesamtergebnisse müsste gesondert untersucht und nachgewiesen werden.

Zweitens wird vergessen, dass ein statistischer Test auf Interaktion je nach Endpunkt eine ganz unterschiedliche Power hat und auch vom Modell und der gewählten Metrik abhängen kann. Deshalb ist die Frage, für welchen Endpunkt, auf welchem (a priori gewählten?) Signifikanzniveau und unter welcher benutzten Metrik bei den jeweiligen entsprechenden nicht-linearen Regressionsmodellen der Modell-Term für Treatment*Race Interaktion irgend ein formales Signifikanzkriterium erfüllt oder nicht, für die Bewertung einer so klaren Datenlage von untergeordneter Wichtigkeit.

Eine ähnliche methodische Kritik trifft auf die Untersuchung der Frage zu, inwieweit eine Modelladjustierung unter Einbeziehung der post-treatment Blutdruckwerte noch signifikante Unterschiede in den klinischen Endpunkten liefert.

Bemerkung: Eine ähnliche methodische Kritik trifft auf die Untersuchung der Frage zu, inwieweit eine Modelladjustierung unter Einbeziehung der post-treatment BP Werten noch signifikante Unterschiede in den klinischen Endpunkten liefert.

5) Für die Nutzenbewertung Lisinopril versus Amlodipin und Lisinopril versus Chlorthalidon hätten vor dem Hintergrund des deutschen Gesundheitswesens lediglich die ALLHAT-

Ergebnisse für das nicht-schwarze Kollektiv in die Nutzenbewertung einfließen dürfen, und zwar sowohl in Bezug auf die Sicherheits- und als auch die Wirksamkeitsparameter.

Diese Frage der Übertragbarkeit von Daten aus einem ausschließlich oder anteilig schwarzen Studienkollektiv für die Nutzenbewertung speziell in der Wirkstoffklasse der ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Antagonisten stellt sich in analoger Weise für die Studien AASK (100% Afrikaner) und ABCD (nur 67% nicht-lateinamerikanische Weiße).

Zusätzlich kann das IQWiG – siehe IQWiG Methoden Papier zum Thema Minderheiten, Abschnitt 1.17 Seite 23 – die ALLHAT Ergebnisse in schwarzen Patienten heranziehen, um ggf. getrennte Empfehlungen für schwarze Patienten im deutschen Gesundheitswesen zu erstellen.

2.2 Weitere Anmerkungen zu ALLHAT - Studienbedingung Kaliumsubstitution

In allen zitierten Studien mit Chlorthalidon (so auch bei ALLHAT) wurde während der Studie das Kalium kontrolliert und substituiert. Um die Übertragbarkeit der Studienergebnisse auf die Versorgungsrealität zu gewährleisten, müsste sichergestellt sein, dass die Patienten bei einer Thiaziddiuretikabehandlung auch entsprechend mit Kalium versorgt werden.

Die Hypothese des IQWiG, durch eine Kaliumsubstitution das Neuauftreten von Diabetesfällen vermeiden zu können, kann bisher nicht durch Daten belegt werden. Es existieren jedoch berechtigte Zweifel, dass eine Kontrolle des Kaliumspiegels sowie eine ggfs. notwendige Kaliumsubstitution im Versorgungsalltag regelmäßig erfolgt.

Die Hypokaliämie ist eine sehr häufige (mehr als 1 von 10 Behandelten) Nebenwirkung unter den Thiaziddiuretika, die nicht nur zu Müdigkeit, Schläfrigkeit, Muskelschwäche, Parästhesien, Paresen, Apathie und Herzrhythmusstörungen, sondern auch zu einem Subileus (Darmverschluss), paralytischen Ileus, Bewußseinsstörungen bis hin zum Koma führen kann (Fachinformation Esidrix).

3. Anmerkungen zur projekt-spezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

3.5 Abweichung vom Berichtsplan bei Bewertung des Einschlusses der Studien nach Einschlusskriterien sowie beim Umgang mit Zielparametern

Die folgende Übersicht enthält die Studien, die der Vorbericht einschliesst, die allerdings bei genauem Befolgen der Einschluss- und Ausschlusskriterien laut Berichtsplan hätten nicht aufgenommen werden dürfen, inklusive der Ausschlussgründe.

Studie	Gründe, die zu Ausschluss oder anderer Interpretation dieser Studien aus Vorbericht führen müssten
AASK	E1 „Patienten mit dauerhafter Erhöhung der Blutdruckwerte wie unter 3.1 definiert“ nicht erfüllt Nur diastolischer Blutdruck verwendet – hätte daher ausgeschlossen werden müssen zusätzlich analog ALLHAT: 100% schwarze Patienten: Übertragbarkeit der Ergebnisse?
ABCD	E1 „Patienten mit dauerhafter Erhöhung der Blutdruckwerte wie unter 3.1 definiert“ nicht erfüllt: Nur diastolischer Blutdruck verwendet – hätte daher ausgeschlossen werden müssen
ALLHAT	Studie grob mangelhaft und vergleichende Nutzenbewertung für Lisinopril hätte nur in den nichtschwarzen Patienten durchgeführt werden müssen
ELSA	
HAPPY	E2 „Intervention und Kontrolle: jeweils blutdrucksenkende Behandlung mit einem in Deutschland zugelassenen und erhältlichen Wirkstoff [...]“ nicht erfüllt mehrere Wirkstoffe pro Gruppe in Studie verwendet E2 „Intervention und Kontrolle: jeweils blutdrucksenkende Behandlung mit einem in Deutschland zugelassenen und erhältlichen Wirkstoff [...]“ nicht erfüllt Bendroflumethiazid in D nicht als mono verfügbar E1 „Patienten mit dauerhafter Erhöhung der Blutdruckwerte wie unter 3.1 definiert“ nicht erfüllt Nur diastolischer Blutdruck verwendet – hätte daher ausgeschlossen werden müssen
INSIGHT	E2 „Intervention und Kontrolle: jeweils blutdrucksenkende Behandlung mit einem in Deutschland zugelassenen und erhältlichen Wirkstoff [...]“ nicht erfüllt keine Monotherapie
JMIC-B	E2 „Intervention und Kontrolle: jeweils blutdrucksenkende Behandlung mit einem in Deutschland zugelassenen und erhältlichen Wirkstoff [...]“ nicht erfüllt mehrere Wirkstoffe pro Gruppe in Studie verwendet
LIFE	
MIDAS	E1 „Patienten mit dauerhafter Erhöhung der Blutdruckwerte wie unter 3.1 definiert“ nicht erfüllt nur diastolischer Blutdruck verwendet – hätte daher ausgeschlossen werden müssen Nachweisen der Übertragbarkeit notwendig
Moses	
MRC	Primärer Endpunkt wurde nicht definiert, nicht gefunden
NICS-EH	zu wenige Patientenjahre, primärer Endpunkt wurde nicht definiert E2 „Intervention und Kontrolle: jeweils blutdrucksenkende Behandlung mit einem in Deutschland zugelassenen und erhältlichen Wirkstoff [...]“ nicht erfüllt Trichlormethiazid in D nicht als mono verfügbar Esmalorid, (Kombi mit Amilorid) nicht mehr im Handel
SHELL	
UKPDS-39	
VALUE	
VHAS	

4.2.6 Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Autoren:

Dr. Bernd Winterhalter

Dr. Michaela Krekler

Dr. Felix Münzel

Adresse:

Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA

Dr. Bernd Winterhalter

Sapporobogen 6-8

80637 München

**Stellungnahme der Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA zum Vorbericht
„Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver
Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller
Hypertonie“ (Auftrag A05-09) im Verfahren der Nutzenbewertung durch das
IQWiG**

Der Vorbericht des IQWiG mit dem im Betreff genannten Thema führt zu folgender Schlussfolgerung: *Diuretika (Thiazide und Chlorthalidon) sind die einzigen der untersuchten Wirkstoffgruppen, die bei keinem Therapieziel einer anderen Wirkstoffgruppe überlegen waren. Bei einigen Aspekten waren Diuretika anderen Wirkstoffgruppen überlegen. Thiaziddiuretika und Chlorthalidon sind die blutdrucksenkenden Wirkstoffe mit dem am besten belegten Nutzen.*

Diese Schlussfolgerung wirft eine wesentliche Frage auf. Keine uns bekannte Fachgesellschaft oder Expertengruppe in der Hypertonie (z.B. Deutsche Hypertonie Gesellschaft, European Society of Hypertension/European Society of Cardiology, British Hypertension Society oder das Joint National Committee in den USA), die Leitlinien verfassen, kommen zu dem Schluss, dass Thiaziddiuretika und Chlorthalidon den anderen Substanzklassen generell überlegen sind.

Infolge dessen empfehlen die Fachgesellschaften eine differenzierte und der individuellen Risikokonstellation des einzelnen Patienten angepasste Behandlung von Hochdruckpatienten mit unterschiedlichen Substanzklassen, die etiologische und pathophysiologische Erkenntnisse berücksichtigen sowie im Vergleich zu dem vorliegenden Bericht auf einer wesentlich breiteren Datenbasis aufbauen. Insbesondere kardiovaskuläre Komorbiditäten haben einen wesentlichen Einfluss auf die Wahl des primären Antihypertensivums.

Nach wie vor liegt die Erreichung des Zielblutdrucks (<140/90 mmHg) in Deutschland nur bei 10 – 20% (Hense 2000). Damit relativiert sich auch die Fragestellung nach dem „Antihypertensivum der ersten Wahl“, da seit vielen Jahren die Bedeutung der Therapie mit 2 oder mehr Substanzklassen die Diskussion um die Hypertonietherapie dominiert. In dem vorliegenden Bericht wird daher nur ein Teilaspekt der Hypertonietherapie bewertet, der auch in dieser Weise eindeutig hervorgehoben werden muss. Der Titel der Bewertung „Antihypertensivum der ersten Wahl“ wird der Realität nicht gerecht, da mindestens die Hälfte der Hypertoniker mit 2 Wirkstoffklassen behandelt werden, aber nur in 10 – 20% der Fälle, wie oben erwähnt, die Zielwerte erreichen.

Der G-BA kann auf der Basis des gegenwärtigen Vorberichts nur zu dem Schluss kommen, Diuretika als Therapie der ersten Wahl in der resultierenden Therapiedirektive festzuschreiben. Damit wäre diese Direktive gegensätzlich zu den zuvor genannten Leitlinien sowie zur weltweit etablierten klinischen Praxis, und eine sachgerechte Hypertonietherapie wäre nicht mehr möglich.

Im Folgenden haben wir wesentliche Kritikpunkte des vorliegenden Berichts zusammengefasst, in der Hoffnung auf einen überarbeiteten Endbericht, der zu differenzierten Schlussfolgerungen kommt, um eine sachgerechte Therapie von Hypertonikern in Deutschland sicherzustellen.

1. Im Vorbericht nicht berücksichtigte, relevante Studien

a) *Ausschluss der Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) Studie (Lewis, Hunsicker et al. 2001; Berl, Hunsicker et al. 2003)*

Der Ausschluss der IDNT Studie ist unverständlich, als Ausschlussgrund wird „keine Patienten mit dauerhafter Erhöhung der Blutdruckwerte wie unter 3.1 definiert (≥ 140 und/oder 90 mmHg)“ angegeben. Der tatsächliche mittlere Blutdruckwert der Patienten zu Beginn der Studie lag deutlich über den geforderten 140mmHg, wie sich aus Tabelle 1 der o.g. Publikation erschließen lässt: Irbesartan 160/87, Amlodipin 159/87, Plazebo (Standardtherapie) 158/87 mmHg.

b) Ausschluss der ANBP-2 Studie (Wing, Reid et al. 2003)

Die ANBP-2 Studie wurde ausgeschlossen, da Diuretika als eine der Prüflnterventionen auch Bestandteil der antihypertensiven Therapie in der ACE-Hemmer-Gruppe waren (Management Committee on behalf of the High Blood Pressure Research Council of Australia 1997). Diuretika konnten im ACE-Hemmer Arm jedoch erst in Stufe 3 (also ab einer Dreifachkombination) der Therapieeskalation eingesetzt werden. Zudem ist der Anteil der Patienten mit dieser Kombination relativ gering, da nur 6 Prozent der Patienten in der mit ACE-Hemmer behandelten Gruppe eine Dreifachkombination erhielten. Folgt man dieser Argumentation, hätte z.B. ALLHAT ebenfalls ausgeschlossen werden müssen. Nach 5 Jahren bekamen 20,2% der Patienten mit Lisinopril ebenfalls ein Diuretikum und 8,9% der Chlorthalidon Patienten einen ACE-Hemmer (Barzilay, Davis et al. 2006).

2. Mängel der im Vorbericht in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien

a) Ausschlusskriterium A1 (Patienten mit sekundärer Hypertonie) nicht erfüllt

Aus den Studien INSIGHT (Brown, Palmer et al. 2000; Mancia, Brown et al. 2003; Mancia, Ruilope et al. 2004), NICS-EH (National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group 1999; Ogihara and Kuramoto 2000) und ALLHAT geht nicht eindeutig hervor, dass Patienten mit sekundärer Hypertonie ausgeschlossen waren.

b) Kein klares Concealment

Aus den Studien HAPPHY Studie (Wilhelmsen, Berglund et al. 1987), NICS-EH (National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group 1999; Ogihara and Kuramoto 2000), und MRC geht das Concealment der Patienten nicht eindeutig hervor. Das muss als methodischer Mangel dieser Studien gewertet werden.

c) Verstoß gegen die Vorgabe unter Punkt 4.1.2 (Seite 5 im Vorbericht), dass die zu prüfende Intervention jeweils eine definierte antihypertensiv-medikamentöse Therapiestrategie mit einem Wirkstoff der 5 Wirkstoffgruppen sein muss

In der INSIGHT Studie wurden in der Interventionsgruppe 2 Wirkstoffe (HCT und Amilorid in Kombination) verabreicht (Brown, Palmer et al. 2000).

d) Einschlusskriterium E2 (Behandlung mit einem in Deutschland zugelassenen und erhältlichen Wirkstoff folgender Wirkstoffgruppen ...) nicht erfüllt

- Das in den Studien HAPPHY (Wilhelmsen, Berglund et al. 1987) und MRC verwendete Bendroflumethiazid ist in Deutschland nicht als Monosubstanz sondern nur als Kombinationspräparat erhältlich.
- Das in der NICS-EH Studie (National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group 1999; Ogihara and Kuramoto 2000) verwendete Trichlormethiazid ist in Deutschland ausweislich Roter Liste nur als Kombinationspräparat mit Amilorid erhältlich.

e) Einschlusskriterium E2 (vergleichbare Eskalationstherapie in beiden Behandlungsgruppen) nicht erfüllt

- Die Kombinationstherapie in der ALLHAT Studie konnte wahlweise mit Reserpin, Clonidin oder Atenolol erfolgen. Ausweislich der Arbeit von Barzilay sind jedoch signifikante Unterschiede in der Verwendung der verschiedenen Antihypertensiva aufgetreten (Barzilay, Davis et al. 2006). So wurden z.B. beim 1 Jahres Follow up signifikant mehr Betablocker in der Lisinoprilgruppe verwendet als in der Chlortalidongruppe (siehe Tabelle 2 in o.g. Publikation). Angaben zu Reserpin und Clonidin gehen aus dieser Tabelle nicht hervor. Der Kommentar auf Seite 165 des Vorberichtes („Wenn auch in der ALLHAT-Studie die Kombinationstherapie in jeder Gruppe wahlweise mit Reserpin, Clonidin oder Atenolol durchgeführt wurde, ist doch anzunehmen, dass aufgrund des doppelblinden Designs die Verteilung dieser 3 Substanzen zwischen den Behandlungsgruppen gleichmäßig erfolgte“) ist für den Beleg einer Gleichverteilung nicht ausreichend.

- In der VHAS Studie (Rosei, Dal Palu et al. 1997; Zanchetti, Rosei et al. 1998) wurde bei der Eskalationstherapie zunächst Captopril verabreicht. Bei anhaltend hohen Blutdruckwerten erfolgte jedoch eine freie ärztliche Therapiewahl, so dass hier die Vorgabe unter Punkt 4.1.2 (Seite 5 im Vorbericht) nicht erfüllt wurde.

f) Einschlusskriterium E5 (Mindestens 500 Patienten bzw. 1000 Patientenjahre pro Untersuchungsgruppe) nicht erfüllt

Die NICS-EH Studie (National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group 1999; Ogihara and Kuramoto 2000) ist keine Studie > 1000 Patientenjahre. Bei einer medianen Beobachtungszeit von 1666,5 Tagen in der Nifedipin Gruppe (n=204) ergibt sich eine Näherung von 931 Jahren und bei 1440,5 Tagen in der Trichlormethiazid Gruppe (n=210) eine Näherung von 829 Jahren (National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group 1999). Zudem wurde laut Methodenteil der Publikation (National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group 1999) bei dieser Studie nur eine *per protocol* Analyse der Daten veröffentlicht. Sie wird im Vorbericht aber als *intention to treat* Analyse eingestuft. Auf Seite 54 des Vorberichtes wird dieses Vorgehen genannt, aber nicht stichhaltig begründet „In der NICS-EH-Studie wurde angegeben, dass alle Auswertungen per Protocol-Analyse durchgeführt wurden. Allerdings schien diese Auswertung einer ITT Analyse zu entsprechen, denn der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten war sehr gering.“

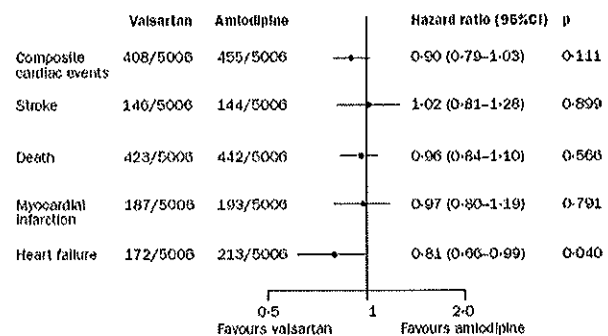
g) Studien mit Dateninkonsistenzen in der Publikation eingeschlossen

Den Studien ALLHAT, VHAS, SHELL, UKPDS 39 und JMIC-B werden im Vorbericht Mängel (Dateninkonsistenzen in der Publikation) vorgeworfen. Diese Studien wurden jedoch unverständlicherweise in die Bewertung eingeschlossen. Ein Verweis auf eine gute Studie bei schlechter Qualität der Publikation ist ohne vorliegende andere Belege für deren Güte nicht ausreichend.

h) Interpretation der VALUE Studie

Die im Vorbericht des IQWiG präsentierte Schlussfolgerung der VALUE Studie im Hinblick auf die Unterlegenheit der AT₁-Blocker im Vergleich zu Kalziumantagonisten (Endpunkt Myokardinfarkt) ist oberflächlich und zudem mittlerweile widerlegt. Für die knappe Signifikanz (HR 0,84; 95%KI 0,72;0,98, p =0,02) zu Ungunsten von Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten sind keine Substanzklasseneffekte

verantwortlich, sondern die schnellere Blutdrucksenkung der Patienten in der Amlodipin Gruppe. Dies wurde in einer Analyse der VALUE Daten (siehe Abbildung aus Weber, Julius et al. 2004) gezeigt, in welcher nach Adjustierung auf die unterschiedliche Blutdrucksenkung in den Studienarmen keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf den kombinierten Endpunkt, Schlaganfall, Tod und Myokardinfarkt, signifikante Reduktion der Herzinsuffizienz unter Valsartan bestehen blieben.



i) Interpretation der ALLHAT Studie

Die ALLHAT Studie (ALLHAT Collaborative Research Group 2000; ALLHAT Collaborative Research Group 2002) alleine trägt zu den Analysen über 10.000 Patienten bei. Die erheblichen Kritikpunkte an dieser Studie sind selbst in den einschlägigen Leitlinien genannt (ESH/ESC 2003; Deutsche Hochdruckliga 2005):

- keine vergleichbare Blutdrucksenkung in den Studienarmen, insbesondere unter ACE-Hemmern bei Afroamerikanern, Diuretika wurden bei bisher gut eingestellten Patienten im Rahmen der Studie abgesetzt (was einen möglichen Bias zu Ungunsten der dann neu angesetzten Substanzen bedingen kann)

- durch die Testung ACE-Hemmer vs. Diuretikum und die Vorgaben bei der Eskalationstherapie konnte diese sinnvolle Kombination nicht zum Einsatz kommen (ACE-Hemmer wurden statt dessen häufig mit Betablockern kombiniert)
- es wurde keine systematische Endpunktanalyse durchgeführt, was die Bewertung von Ergebnissen mit klinisch-diagnostischen Endpunkten beeinträchtigt. Zudem wurde die Studie ohne Beteiligung von Angiotensin-II-Rezeptorblockern durchgeführt.

3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

a) Endpunkt Notwendigkeit einer Dialyse- oder Nierentransplantationstherapie

Nur die Messung der GFR wird als valide Methode (Levey 1989) zur Abschätzung der Nierenfunktion zugelassen, nicht aber die Änderung des Kehrwerts der Serumkreatininkonzentration pro Zeiteinheit (Szeto, Leung et al. 2003).

- Die EMEA hat hierzu klare Voraussetzungen definiert. Sie empfiehlt in der „Note for Guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension“ (CPMP/EWP/238/95 Rev.2) zur Beurteilung von Veränderungen der Nierenfunktion ausdrücklich die Messung von Serumkreatinin-Konzentrationen, 24 h Kreatininclearance und Proteinausscheidung, und erwähnt überdies, dass die Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate nur limitiert einsetzbar ist. Das im Berichtsplan festgelegte Vorgehen und dessen Umsetzung im Vorbericht vom 12.02.2007, nur Methoden zur Bestimmung der glomerulären Filtration als valide Diagnostik zuzulassen, widerspricht der o.g. „Note for Guidance“ und damit den Vorgaben der europäischen wie auch der amerikanischen Zulassungsbehörde (EMEA und FDA).
- Die Validität der Zielgröße „Verdopplung des Serumkreatinins“ als Maß eines Nierenfunktionsverlustes in Kombination mit den Zielgrößen Endstadium Nierenerkrankung (Notwendigkeit einer Nierentransplantation bzw. einer Dialyse) und Tod sind sowohl von der wissenschaftlichen Gemeinde als auch durch die vorgenannten Zulassungsbehörden akzeptiert. Die Ausführungen der „Collaborative Study Group“ zur Auswahl einer geeigneten Methode zur Bestimmung der Nierenfunktion findet sich bei Rodby et al. 2000 (Rodby, Rohde et al. 2000) auf Seite 492. In der Arbeit von Lewis aus dem Jahre 1993 (Lewis, Hunsicker et al. 1993) wurden beide Methoden miteinander verglichen, und es konnte gezeigt werden, dass eine Verdopplung des Serumkreatinins (wie in der IDNT Studie (Lewis, Hunsicker et al. 2001) oder RENAAL Studie (Brenner, Cooper et al. 2001) als Bestandteil des kombinierten primären Endpunkts geschehen) eine zumindest 50 prozentige Reduktion der GFR bedeutet. Daher ist dieser Parameter als valide anzusehen und in die Betrachtung der Niereninsuffizienz mit aufzunehmen.
- Die alleinige Akzeptanz der GFR zur Bestimmung der Nierenfunktion führt dazu, dass alle Studien bei Hypertoniekollektiven mit dem Ziel, die Verzögerung einer progredienten Niereninsuffizienz aufgrund einer Hypertonie mit oder ohne begleitenden Typ 2 Diabetes nachzuweisen, aus der medizinischen Nutzenbewertung herausfallen. Aufgrund dieser nicht notwendigen methodischen Einschränkung ist keine Aussage zu der Zielgröße Nierenfunktionsverlust aufgrund einer progredienten Nierenfunktionseinschränkung auf dem Boden einer Hypertonie möglich. Eine solche Schlussfolgerung steht zudem im Widerspruch zu den vorhandenen Zulassungen für Irbesartan und Losartan in dieser Indikation.

b) Keine Bewertung junger Patienten

Im Gegensatz zur Bewertung des NICE geht der Vorbericht nicht näher auf jüngere Patienten ein. Das durchschnittliche Alter der im Vorbericht bewerteten Studien zu Patienten mit arterieller Hypertonie beträgt etwa 60 Jahre (Spanne 52 bis 70 Jahre). Das NICE nimmt in der jüngeren Patientengruppe (da Endpunkte naturgemäß schwer zu definieren sind) den Blutdruck als Surrogat, dieses Surrogat wird jedoch im Vorbericht des IQWiG abgelehnt. Daher kann die vorliegende Bewertung für jüngere Patienten nicht gelten, was aber in den Schlussfolgerungen nicht entsprechend gewürdigt wird. Die Frage

der Initialtherapie der arteriellen Hypertonie stellt sich aber besonders bei jüngeren Patienten (siehe Diskussion im Vorbericht auf Seite 166).

c) Bewertung von Studien mit Afroamerikanern und Japanern

Da der Bericht Hinweise für das deutsche Gesundheitssystem geben oder zumindest in diesem zu Anwendung kommen soll, ist unklar, warum Arbeiten berücksichtigt wurden, die vor allem bei Afroamerikanern (AASK) und bei Japanern (NICS-EH, JMIC-B) durchgeführt wurden. Obwohl diese Studien aus globaler Sicht durchaus relevant sind, spielen sie für die Versorgungssituation und die Entscheidung für eine Therapie in Deutschland keine Rolle. Auch das Ergebnis der ALLHAT-Studie kann aufgrund des Patientenkollektivs (großer Anteil afroamerikanischer Patienten) nicht ohne weiteres auf die deutsche Bevölkerung übertragen werden.

d) Nebenwirkungen

Die Datenbasis ist für die Bewertung der Nebenwirkungsprofile nicht geeignet. Über die reinen Publikationen hinaus wäre die Heranziehung weiterer Datenquellen unbedingt erforderlich gewesen. Eine Bewertung jenseits der rein deskriptiven Darstellung ist sinnvoll, um die Bedeutung der Nebenwirkungen für die Therapie der Patienten überhaupt zu beurteilen.

e) Therapietreue

- Die im Berichtsplan zur Untersuchung der Therapietreue herangezogene Vorgehensweise ist nicht adäquat. Randomisierte, kontrollierte Studien sind zur Beantwortung der Frage ungeeignet. Daher kann der Vorbericht nur zu dem Schluss kommen, dass „in den Studien keine solchen Daten erhoben wurden und ein Vergleich der Zufriedenheit nicht vorgenommen werden kann“ (S. 105).
- Beispielhaft seien drei Arbeiten zur Therapietreue genannt (Conlin, Gerth et al. 2001; Hasford, Mimran et al. 2002; Erkens, Panneman et al. 2005). In allen 3 Arbeiten wird auf der Basis einer suffizienten Methodik den AT₁-Blockern die höchste Therapietreue zugeordnet, während die Diuretika konsistent am schlechtesten abschneiden.

f) Diabetesentwicklung

Die diabetogene Potenz von Diuretika (und Betablockern) wird im Vorbericht bestätigt. In einer kürzlich publizierten Netzwerk-Metaanalyse (siehe Abbildung aus Elliott, Meyer et al. 2007) zeigte sich im Vergleich mit Placebo das größte diabetogene Potential bei Diuretika gefolgt von β -Blockern, wohingegen AT₁-Blocker gefolgt von ACE-Hemmern und Kalziumantagonisten das größte antidiabetogene Potential zeigten. Die Odds Ratio von AT₁-Blockern ist 0,57 (95% CI 0,46 – 0,72, $p < 0,0001$) im Vergleich zu Diuretika.

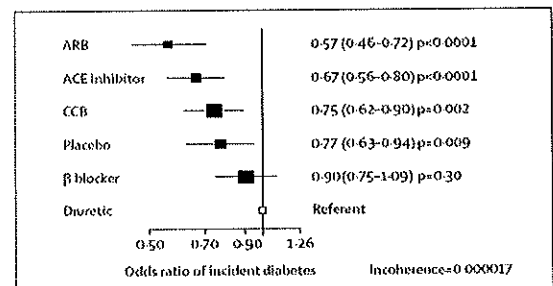


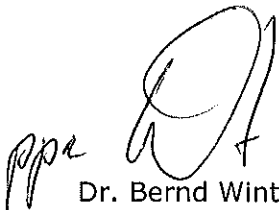
Figure 3: Results of network meta-analysis of 22 clinical trials. Trials included 143 153 patients. Initial diuretic used as referent agent (open box at odds ratio=1.00). Size of squares (representing the point estimate for each class of antihypertensive drugs) is proportional to number of patients who developed incident diabetes. Horizontal lines indicate 95% CI. Odds ratios to the left of the vertical line at unity denote a protective effect (compared with initial diuretic). Individual pair-wise comparisons between diuretic vs β blocker ($p=0.30$), placebo vs CCB (0.72), ACE inhibitor vs ARB (0.16) did not achieve significance ($p < 0.05$).

Im Vorbericht wurde der neu diagnostizierte Diabetes nicht mit einem Unterschied der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität in den verschiedenen Behandlungsarmen in Verbindung gebracht. Die Bewertung dieses Effektes beruht ausschließlich auf einer post-hoc Analyse der ALLHAT Studie (Barzilay, Davis et al. 2006). Nach der eigenen Methodik des Instituts werden post hoc Analysen als Beweisführung abgelehnt. Die o.g. Subgruppenanalyse ist schon aufgrund der zu kurzen Beobachtungszeit (durchschnittlich 3 Jahre nach Neuauftreten eines Diabetes) nicht geeignet, den Nachweis zu führen, dass ein neudiagnostizierter Diabetes unter Diuretika nicht direkt mit einer Zunahme schwerer kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert ist. Hinweise auf die Folgen eines Diabetes ergeben sich u.a. aus einer Analyse der Framingham Kohorte (Fox, Sullivan et al. 2004), die über einen deutlich längeren Zeitraum von 12 Jahren durchgeführt wurde. In dieser Arbeit stieg das KHK-Risiko mit dem Faktor 1,38 pro 10 Jahre Dauer des Diabetes an, und das Risiko für KHK-Mortalität um den Faktor 1,86. Diese Befunde werden durch eine Analyse

des „Renfrew and Paisley survey“ nach 25 Jahren untermauert, die eine für Diabetiker erhöhte KHK-Mortalität zeigen konnte, die mindestens im Bereich der Patienten mit einer manifesten KHK lag (Whiteley, Padmanabhan et al. 2005). Einen weiteren guten Hinweis gibt die „nurses' health study“, die einen deutlichen Anstieg des Risikos für KHK-Tod mit zunehmender Diabetesdauer aufzeigen konnte (Hu, Stampfer et al. 2001).

Fazit

In der Zusammenschau der signifikanten methodischen Mängel und fehlerhaften Bewertung der vorliegenden Studien ist der Vorbericht ungeeignet, die vom G-BA gestellte Frage nach der initialen Behandlung der arteriellen Hypertonie zu beantworten. Im Hinblick auf den Widerspruch der Schlussfolgerungen des Vorberichts zu nationalen und internationalen Leitlinien, sowie der Gefahr einer Umsetzung der zu Unrecht vereinfachten Schlussfolgerung des Vorberichts, ist eine gesetzliche Regelung der Hypertoniebehandlung auf Basis dieses Vorberichts unverantwortlich.



Dr. Bernd Winterhalter



Dr. Michael Krekler



Dr. Felix Münzel

4. Literatur

- ALLHAT Collaborative Research Group (2000). "Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT)." *JAMA* **283**(15): 1967-75.
- ALLHAT Collaborative Research Group (2002). "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* **288**(23): 2981-97.
- Barzilay, J. I., B. R. Davis, et al. (2006). "Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)." *Arch Intern Med* **166**(20): 2191-201.
- Berl, T., L. G. Hunsicker, et al. (2003). "Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy." *Ann Intern Med* **138**(7): 542-9.
- Brenner, B. M., M. E. Cooper, et al. (2001). "Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy." *N Engl J Med* **345**(12): 861-9.
- Brown, M. J., C. R. Palmer, et al. (2000). "Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT)." *Lancet* **356**(9227): 366-72.
- Conlin, P. R., W. C. Gerth, et al. (2001). "Four-Year persistence patterns among patients initiating therapy with the angiotensin II receptor antagonist losartan versus other antihypertensive drug classes." *Clin Ther* **23**(12): 1999-2010.
- Deutsche Hochdruckliga (2005). "Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung der arteriellen Hypertonie." *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* **34**(11): 481-98.
- Elliott W. J., P. M. Meyer (2007) "Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis." *Lancet*. **369**(9557):201-7.
- Erkens, J. A., M. M. Panneman, et al. (2005). "Differences in antihypertensive drug persistence associated with drug class and gender: a PHARMO study." *Pharmacoepidemiol Drug Saf* **14**(11): 795-803.
- ESH/ESC (2003). "2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension." *J Hypertens* **21**(6): 1011-1053.
- Fox C. S., L. Sullivan, et al. (2004). "The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: the Framingham Heart Study." *Diabetes Care* **27**: 704-8.
- Hasford, J., A. Mimran, et al. (2002). "A population-based European cohort study of persistence in newly diagnosed hypertensive patients." *J Hum Hypertens* **16**(8): 569-75.
- Hense, H. W. (2000). "[Epidemiology of arterial hypertension and implications for its prevention. 10-year results of the MONICA Study Augsburg]" *Dtsch Med Wochenschr*. **125**(46):1397-402.
- Hu F. B., M. J. Stampfer, et al. (2001). "The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up." *Arch Intern Med* **161**(14): 1717-23.
- Levey, A. S. (1989). "Use of glomerular filtration rate measurements to assess the progression of renal disease." *Semin Nephrol* **9**(4): 370-9.
- Lewis, E. J., L. G. Hunsicker, et al. (1993). "The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group." *N Engl J Med* **329**(20): 1456-62.
- Lewis, E. J., L. G. Hunsicker, et al. (2001). "Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes." *N Engl J Med* **345**(12): 851-60.



- Management Committee on behalf of the High Blood Pressure Research Council of Australia (1997). "Australian comparative outcome trial of angiotensin-converting enzyme inhibitor- and diuretic-based treatment of hypertension in the elderly (ANBP2): objectives and protocol. ." Clin Exp Pharmacol Physiol **24**(2): 188-92.
- Mancia, G., M. Brown, et al. (2003). "Outcomes with nifedipine GITS or Co-amilofide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT)." Hypertension **41**(3): 431-6.
- Mancia, G., L. Rullope, et al. (2004). "Effects of nifedipine GITS and diuretics in isolated systolic hypertension--a subanalysis of the INSIGHT study." Blood Press **13**(5): 310-5.
- National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group (1999). "Randomized double-blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives." Hypertension **34**(5): 1129-33.
- Ogihara, T. and K. Kuramoto (2000). "Effect of long-term treatment with antihypertensive drugs on quality of life of elderly patients with hypertension: a double-blind comparative study between a calcium antagonist and a diuretic. NICS-EH Study Group. National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives." Hypertens Res **23**(1): 33-7.
- Rodby, R. A., R. D. Rohde, et al. (2000). "The Irbesartan type II diabetic nephropathy trial: study design and baseline patient characteristics. For the Collaborative Study Group." Nephrol Dial Transplant **15**(4): 487-97.
- Rosei, E. A., C. Dal Palu, et al. (1997). "Clinical results of the Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study. VHAS Investigators." J Hypertens **15**(11): 1337-44.
- Szeto, C. C., C. B. Leung, et al. (2003). "Extrapolation of reciprocal creatinine plot is not reliable in predicting the onset of dialysis in patients with progressive renal insufficiency." J Intern Med **253**(3): 335-42.
- Weber, M. A., S. Julius, et al. (2004). "Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial." Lancet **363**(9426): 2049-51.
- Whiteley, L., S. Padmanabhan S, et al. (2005). "Should diabetes be considered a coronary heart disease risk equivalent?: results from 25 years of follow-up in the Renfrew and Paisley survey." Diabetes Care **28**(7):1588-93.
- Wilhelmsen, L., G. Berglund, et al. (1987). "Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPHY trial." J Hypertens **5**(5): 561-72.
- Wing, L. M., C. M. Reid, et al. (2003). "A comparison of outcomes with angiotensin-converting--enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly." N Engl J Med **348**(7): 583-92.
- Zanchetti, A., E. A. Rosei, et al. (1998). "The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness." J Hypertens **16**(11): 1667-76.

4.2.7 Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Autoren:

Prof. Dr. Barbara Sickmüller

Christine Lietz

Adresse:

Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.

Friedrichstraße 148

10117 Berlin

Stellungnahme des BPI zum Vorbericht des IQWiG

„Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie“ (Auftragsnummer A05-09)

Der Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V. (BPI) nimmt zum IQWiG-Vorbericht vom 21.02.2007 zum Auftrag „Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie“ wie folgt Stellung:

Der BPI unterstützt nachdrücklich die folgenden Aussage des IQWiG-Berichtes: *„Bluthochdruck gehört zu den best untersuchten Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Bereits seit den 1960er Jahren ist aus großen Studien bekannt, dass eine Blutdruckbehandlung mit so genannten Diuretika das Risiko von Folgeerkrankungen wie Schlaganfällen, Herzinfarkten oder Nierenschäden deutlich verringern kann. Nach Zahlen des Robert-Koch-Instituts haben in Deutschland bis zu 50 Prozent der erwachsenen Frauen und 60 Prozent der Männer erhöhten Blutdruck. Doch das fast 40 Jahre alte Wissen um die Sinnhaftigkeit einer Blutdruckreduktion wird nicht breit umgesetzt: In Deutschland und anderen Ländern erhält oft weniger als 1 von 10 Patienten mit hohem Blutdruck eine angemessene Behandlung“* (S. 4 des Vorberichtes).

Der Bericht des IQWiG zur kommt dann anschließend zu folgenden Schlussfolgerungen: *„Diuretika (Thiazide und Chlorthalidon) sind die einzigen der untersuchten Wirkstoffgruppen, die bei keinem Therapieziel einer anderen Wirkstoffgruppe unterlegen waren. Bei einigen Aspekten waren Diuretika anderen Wirkstoffgruppen überlegen. Thiaziddiuretika und Chlorthalidon sind die blutdrucksenkenden Wirkstoffe mit dem am besten belegten Nutzen.“*

Das IQWiG führt außerdem zu den behandelten Patientengruppen folgendes aus: *„Bei etwa der Hälfte der Patienten reicht eine Therapie mit nur einem Wirkstoff (Monotherapie) zur Kontrolle des Blutdrucks aus, bei den übrigen muss ein zweites oder sogar ein drittes Medikament kombiniert*

werden. Darum schließt dieser Bericht nur randomisierte kontrollierte Studien ein, in denen die Studiengruppen zu Beginn mit einem einzelnen Wirkstoff aus einer der 5 Wirkstoffgruppen behandelt wurden und die Auswahl weiterer Wirkstoffe zur eventuellen Kombinationsbehandlung in den Studiengruppen vergleichbar war“ (Vorbericht S. V).

Diese Aussagen zeigen die Problematik dieses Berichtes auf, der nach eigenen Angaben (erneut) mit selektierten Studien eine Aussage nur zu etwa der Hälfte der Patienten trifft. Zudem widerspricht dieser Therapieansatz dem faktischen Verhalten vieler Ärzte, die eher eine Kombinationstherapie aus mehreren niedrig dosierten Substanzklassen anstreben, um die Wahrscheinlichkeit einer effektiven Blutdrucksenkung zu erhöhen und durch die Vermeidung von Nebenwirkungen die Compliance zu fördern.

Der Bericht kann somit die Blutdrucktherapie in ihrer gesamten Komplexität nicht abbilden:

Die Datenlage bei den vom IQWiG für diese Nutzenbewertung der antihypertensiven Therapie ausgewählten Studien ist hinsichtlich der zu fordernden Patienten- und Studiencharakteristika so heterogen, dass eine einheitliche Aussage nicht möglich ist.

1. Studiauswahl für den Nutznachweis

Es ist somit erneut zu monieren, dass der vom IQWiG angewendete Kriterienkatalog für die Studiauswahl im Gegensatz zu Einschätzungen anderer Wissenschaftler und z. B. der aktuellen „Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung der arteriellen Hypertonie“ der Deutschen Hochdruckliga und der Deutschen Hypertonie Gesellschaft im Widerspruch stehen.

Dies resultiert in unausgewogenen Bewertungen der fünf verschiedenen in die Behandlung von Bluthochdruck in Deutschland zugelassenen und verfügbaren Wirkstoffgruppen:

- Diuretika
- Beta-Blocker
- ACE-Hemmer
- Kalziumantagonisten und
- Angiotensin-II-Antagonisten.

Insgesamt wurden in dem vorliegenden Bericht 16 Studien mit 41 Publikationen aufgenommen. Die Kriterien für den Ausschluss einer Vielzahl anderer Studien sind im Bericht nicht genannt, es wird lediglich auf eine (angeblich) fehlende Relevanz hingewiesen.

Vom IQWiG in die Bewertung einbezogene Studien:

Tabelle 2: In die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien

Wirkstoffgruppen	Diuretika	Beta-Blocker	ACE-Hemmer	Kalzium-antagonisten
Beta-Blocker	HAPPHY MRC			
ACE-Hemmer	ALLHAT	AASK UKPDS-39		
Kalzium-antagonisten	ALLHAT INSIGHT MIDAS NICS-EH SHELL VHAS	ELSA	ABCD ALLHAT JMIC-B	
AT-II-Antagonisten	-	LIFE	-	MOSES VALUE

So wurden vom IQWiG z.B. die wichtigen Studien, insbesondere PHYLLIS¹, SHEP², SYST-EUR³ nicht zur Bewertung des Nutzens herangezogen. Von Bedeutung ist, dass von NICE andere Studien gut begründet einbezogen und bewertet wurden (National Collaborating Centre for Chronic Conditions; Hypertension: management of hypertension in adults in primary care: partial update. London: Royal College of Physicians, 2006.).

Nachfolgend sind wichtige Kritikpunkte an den Studien dargestellt, die vom IQWiG in die Bewertung einbezogenen wurden. Sie beeinträchtigen aus klinischer Sicht die Interpretation der einzelnen Studien:

- ALLHAT (ACE-Hemmer/Diuretika): Problem der ethnischen Zusammensetzung, schlecht validiertes Ausschlusskriterium Herzinsuffizienz; unklare Risikoeinschätzung wegen evtl. isolierter systolischer Hypertonie
- HAPPHY (Beta-Blocker/Diuretika): nur Männer einbezogen
- MRC (Beta-Blocker/Diuretika): kein prognostischer primärer Endpunkt
- INSIGHT (Calciumantagonisten/Diuretika): Arzneimittel in Deutschland nicht verfügbar

- MIDAS (Calciumantagonisten/Diuretika): Kein prognostischer primärer Endpunkt
- NICS-EH (Calciumantagonisten/Diuretika): Japaner, kein prognostischer primärer Endpunkt
- SHELL (Calciumantagonisten/Diuretika): Isolierte systolische Hypertonie

Der Allhat-Studie kommt im Vorbericht des IQWiG eine hohe Bedeutung zu; sie die Einzige der vom IQWiG in die Bewertung einbezogenen Studien mit der Bewertung „ohne Mängel“. Dies verwundert, da die ALLHAT-Studie aus den verschiedensten Gründen kritisch bewertet wird. Hier seien nur einige wichtige Punkte genannt (s. u. a. T. Unger, Was wird der Allhat-Studie vorgeworfen? (2003); download auf der homepage der Berliner Ärztekammer <http://www.aerztekammer-berlin.de>):

- „Die Patienten waren zu 36 % Schwarze, die bekanntlich auf Diuretika gut, auf ACE-Hemmer und Betablocker jedoch weit schlechter ansprechen. Nicht repräsentativ für Hypertoniker-Populationen außerhalb der USA auch der ungewöhnlich hohe Anteil adipöser Patienten (mittlerer BMI 29.7 kg/m²).
- Die Auswahl medikamentöser Kombinationspartner entsprach nicht heutigen wissenschaftlich begründeten Kriterien: so konnten aus Gründen des Studiendesigns die Primärtherapeutika nicht mit einem (niedrig dosierten) Diuretikum, sondern lediglich mit einem Beta-Blocker oder einem kaum mehr gebräuchlichen Sympatholytikum wie Reserpin oder Clonidin, und in zweiter Linie mit dem zu Recht ausrangierten Vasodilatator Dihydralazin kombiniert werden. Hieraus ergab sich schon alleine eine Benachteiligung des ACE-Hemmers, insbesondere, wenn man berücksichtigt, dass zu Studienende eine große Anzahl von Patienten eine Kombinationstherapie erhielt, um den Zielblutdruck von <140/90 mm Hg zu erreichen.
- Die Studienendpunkte wurden nur ungenügend stichprobenartig verifiziert. Darunter hatte besonders die Diagnose "Herzinsuffizienz" zu leiden, die unter den Bedingungen der Studie schon allein aufgrund von Knöchelödemen (Nebenwirkung der Dihydropyridin-Calciumantagonisten wie Amlodipin!) gestellt werden konnte.
- Über 90 % der Patienten mit antihypertensiver Vortherapie (meist Diuretika aus Gründen der Rekrutierungsstrategie der Studie innerhalb bestimmter Bevölkerungsgruppen) wurden ohne Auswaschphase auf die Studienmedikation umgestellt, was das Auftreten von bisher unter Diuretika kaschierter Herzinsuffizienz in den Nicht-Diuretikagruppen begünstigte.

- Die Blutdruckwerte vor Studienbeginn waren für eine Hypertonikerpopulation erstaunlich niedrig und die in der Studie erzielte Blutdruckkontrolle ebenso erstaunlich gut verglichen mit den großen (europäisch-internationalen) Hypertoniestudien des letzten Jahrzehnts (e.g. HOT, LIFE), was entweder für eine wenig repräsentative Auswahl der Patienten als Hypertoniker oder, noch wahrscheinlicher, für eine selektiv auf Diuretika (Vortherapie, siehe oben) besonders gut ansprechende, damit aber gleichfalls nicht mehr repräsentative Patientenpopulation hindeutet.
- Eine ungewöhnlich hohe Cross-over Rate zwischen den Therapiegruppen sowie ein weit überdurchschnittlicher Patientenschwund im Verlauf der Studie werfen einen dunklen Schatten auf die Qualität der Studiendurchführung und lassen das angewandte intention-to-treat-Verfahren der Datenauswertung als fraglich geeignet erscheinen.“
- Die Quintessenz der Studie (dass nämlich Diuretika die besseren Antihypertensiva seien) beruht ausschließlich auf willkürlich ausgewählten sekundären, nicht aber auf dafür allein zulässigen primären Endpunkten der Studie und, darüber hinaus, auf der wissenschaftlich unzulässigen Vermischung von Studienkriterien (Endpunkte) mit ökonomischen Kriterien (geringerer Preis), die überhaupt nicht Gegenstand der Studie waren.

In diesem Zusammenhang ist auch auf die Bewertung in der aktuellen „Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung der arteriellen Hypertonie“ der Deutschen Hochdruckliga und der Deutschen Hypertonie Gesellschaft hinzuweisen. Hier wird deutlich gemacht, dass die Wahl des antihypertensiven Medikamentes durch zahlreiche Faktoren bestimmt ist. Zu den wichtigsten Faktoren bei der Auswahl zählen:

- Frühere Erfahrungen der Patienten mit unterschiedlichen Antihypertensiva
- Kosten der medikamentösen Therapie, wobei der ökonomische Aspekt nicht vor Effektivitäts- und Verträglichkeitsüberlegungen dominieren sollte
- Das kardiovaskuläre Risikoprofil des Patienten
- vorhandene Endorganschäden, bereits manifeste kardiovaskuläre oder renale Erkrankungen und / oder ein bestehender Diabetes mellitus.
- Andere Faktoren, die den Einsatz einer bestimmten Medikamentenklasse notwendig machen oder limitieren, z. B. Möglichkeit von Interaktionen mit anderen Medikamenten, welche der Patient bereits erhält.

Dabei sind die zugelassenen Angaben hinsichtlich der Kontraindikationen der fünf Arzneimittelgruppen zu berücksichtigen: Die wichtigsten sind ebenfalls in der o. g. Leitlinie zusammengestellt:

Tab. 7 Indikationen und Kontraindikationen der wichtigsten Klassen von Antihypertensiva

Substanzklasse	Einzusetzen bei:	Kontraindikationen	
		Absolut	möglich
Thiaziddiuretika	Herzinsuffizienz Ältere Hypertoniker Isolierte syst. Hypertonie	Gicht	Schwangerschaft
Schleifendiuretika	Niereninsuffizienz Herzinsuffizienz		
Aldosteronantagonisten	Herzinsuffizienz Nach Herzinfarkt	Nierenversagen Hyperkaliämie	
Beta-Blocker	Angina pectoris Nach Herzinfarkt Herzinsuffizienz (ein- schleichend dosieren) Schwangerschaft Tachyarrhythmien	Asthma COPD AV-BlockII und III	pAVK Glukoseintoleranz Sportler und körperlich aktive Patienten
Calciumantagonisten (Dihydropyridine)	Ältere Patienten Isolierte syst. Hypertonie Angina pectoris pAVK Atherosklerose der Carotiden Schwangerschaft		Tachyarrhythmien Herzschwäche
Calciumantagonisten (Verapamil, Diltiazem)	Angina pectoris Atherosklerose der Carotiden Supraventrikuläre Tachykardie	AV-BlockII und III Herzinsuffizienz	
ACE-Hemmer	Herzinsuffizienz LV-Dysfunktion Nach Herzinfarkt Nichtdiabetische Nephropathie Nephropathie bei Typ-1- Diabetes Proteinurie	Schwangerschaft Hyperkaliämie Beidseitige Nieren- arterienstenose	
Angiotensin II- Antagonisten (Sartane)	Type 2 Nephropathie Diabetische Microalbuminurie Proteinurie LV-Hypertrophie	Schwangerschaft Hyperkaliämie Beidseitige Nieren- arterienstenose	

ACE-Hemmer-Husten
Alpha-Blocker Prostata-Hyperplasie Orthostatische Hypotonie Herzschwäche
Hyperlipidämie

Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL® - Deutsche Hypertonie Gesellschaft,

Der vorliegende Vorbericht bildet somit den wissenschaftlichen Erkenntnisstand zu den verschiedenen antihypertensiven Wirkstoffgruppen nicht umfassend ab, da insbesondere die verschiedenen Patientenpopulationen nur unzureichend abgebildet sind. Die vom IQWiG ausgewählten Studien zeigen eine so heterogene Datenlage, dass eine allgemeingültige Aussage für die Gesamtgruppe der Patienten mit essentieller arterieller Hypertonie hinsichtlich prognostischer Indizes nicht möglich ist.

2. Nutzen-Risiko-Abwägung

Nebenwirkungen wurden in den ausschließlich einbezogenen head-to-head (h-t-h)-Studien nicht adäquat abgebildet. Da keine weiteren Studien hinzugezogen wurden, ist dieser Aspekt nicht optimal dargestellt. Die Häufigkeit von seltenen Nebenwirkungen ist aus klinischen Studien nicht hinreichend definierbar. Daher wurde auch das System der Pharmakovigilanz zur Erfassung von Nebenwirkungen etabliert. Die Fachinformationen bieten einen umfassenden und aktuellen Überblick über die in jeweiligen Produktgruppen auftretenden Nebenwirkungen. Zur umfassenden Bewertung sollten diese Informationen daher einbezogen werden.

Darüber hinaus lässt sich aufgrund der Ergebnisse des Vorberichtes nicht erklären, warum ein Diabetes als UAW des Diuretikaesatzes therapeutisch akzeptiert wird, und die Gefahr der Herzinsuffizienz als so starkes Risiko der anderen Medikationen dargestellt wird.

3. Unzureichende Beteiligung der Hersteller

Im Methodenpapier 2.0 ist eine Kontaktaufnahme zu den betroffenen pharmazeutischen Unternehmen vorgesehen. Dies soll einerseits der Identifikation von unpublizierten Studien dienen und andererseits herangezogen werden, um unklare Punkte der jeweiligen Publikationen zu klären (Methodenpapier 2.0 S. 18). Dies ist im Rahmen des vorgelegten Berichts nicht erfolgt.

In diesem Zusammenhang ist auch auf die geänderten Anforderungen durch das GKV-WSG hinzuweisen (vorgesehenes Inkrafttreten am 01.04.2007). Durch diese Gesetzesnovelle wird eindeutig definiert, dass bei der Nutzen- bzw. der Kosten-Nutzenbewertung die im Gesetz definierten Betroffenen (u.a. die pharmazeutischen Unternehmen) in den verschiedenen Verfahrensschritten anzuhören sind. Diese Anforderung gilt für alle Verfahren, die zum Zeitpunkt des Inkrafttretens des Gesetzes noch nicht abgeschlossen sind. Im vorliegenden Vorbericht ist davon auszugehen, dass ein Abschluss innerhalb dieses Zeitraumes nicht folgen wird. Der BPI ist daher der Auffassung, dass diese Neuregelung des GKV-WSG anzuwenden ist und eine dahingehende Anhörung stattzufinden hat.

Berlin, 21. März 2007



Prof. Dr. Barbara Sickmüller
Stellvertretende Hauptgeschäftsführerin



RAin Christine Lietz
Justiziarin

¹ Zanchetti A, Crepaldi G, Bond G, Gallus G, Veglia M, Mancia G. Effects 2003 Guidelines for Management of Hypertension 1049 of fosinopril and pravastatin on progression of asymptomatic carotid atherosclerosis in hypertension: results of the Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study (PHYLLIS) [Abstract]. J Hypertens 2003; 21 (suppl 4):S346.

² Young JH, Klag MJ, Muntner P, Whyte JL, Pahor M, Coresh J. Blood pressure and decline in kidney function: findings from the Systolic Hypertension in the Elderly Program (SHEP). J Am Soc Nephrol 2002; 13: 2776–82.

³ Staessen JA, Fagard R, Thijs L, Celis H, Arabidze GG, Birkenha" ger WH, et al. for the Systolic Hypertension in Europe (Syst-Eur) Trial Investigators. Randomised double-blind comparison of placebo and active treatment for older patients with isolated systolic hypertension. Lancet 1997; 350:757-764. RT

4.2.8 Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin

Autoren:

Prof. Dr. med. Michael M. Kochen
Prof. Dr. med. Wilhelm Niebling

Adresse:

Deutsche Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin e.V.
Prof. Dr. med. Michael M. Kochen
Georg-August-Universität
Humboldtallee 38
37073 Göttingen

**Stellungnahme der
Deutschen Gesellschaft für Allgemeinmedizin und Familienmedizin (DEGAM)**

zum Vorbericht des
Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG)

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

Vorbemerkungen

- Weltweit leiden 972 Millionen Menschen an arterieller Hypertonie, davon leben 639 Millionen in Entwicklungsländern. Der hohe Blutdruck stellt in den Industrienationen nach dem Tabakrauchen das zweithöchste Gesundheitsrisiko dar. Nach gut begründeten Hochrechnungen werden im Jahr 2025 weltweit über 1,5 Milliarden Menschen an einer behandlungsbedürftigen Hypertonie leiden [Kearney PM et al., Lancet 2005; 365: 217-223]
- In Deutschland besteht eine erhebliche Unterbehandlung von Hochdruckpatienten: Bei einer Hypertonieprävalenz von 55,3% bei 35 - 64 jährigen nehmen nur 26% der Betroffenen blutdrucksenkende Arzneimittel ein [Wolf-Maier et al., JAMA 2003; 290: 2363- 2369]
- Neben lebensstiländernden Maßnahmen lässt sich durch eine medikamentöse Therapie eine Senkung der Gesamtsterblichkeit infolge Abnahme der kardiovaskulären Mortalität erreichen

Zum Vorbericht des IQWiG

- Der Vorbericht des IQWiG (der den Nutzen einer Hochdruckbehandlung konsequenterweise nicht anhand der Senkung des Blutdrucks, sondern der Folgekomplikationen misst) steht unter der Vorgabe der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. Es wurden nur (16 bzw. 18) vergleichende Studien mit initialer Monotherapie und mindestens 500 Patienten sowie mindestens zwei Beobachtungsjahren eingeschlossen. Studien mit einer initialen Kombinationstherapie waren ebenso wenig zugelassen wie plazebo-kontrollierte Untersuchungen.
- Der Vorbericht stellt richtig fest, dass Diuretika ohne jeden Zweifel die zerebrale und kardiale Morbidität und Mortalität von Hochdruckpatienten reduzieren können. Auch die – allerdings sehr knappe und summarische - Schlussfolgerung, dass Diuretika von allen Antihypertensiva am besten untersucht sind und dass ihr Nutzen am besten belegt ist, ist wissenschaftlich korrekt.
- Ohne detailliert auf methodische Probleme des Vorberichts einzugehen, seien an dieser Stelle wichtige Defizite benannt:
 - ◆ Einige vom IQWiG selbstgewählten Kriterien der Studienauswahl wie z.B. das alleine zugestandene Eskalationsschema erscheinen (besonders für den hausärztlichen Bereich) problematisch.

- ◆ Auch die Vorannahme von 50% Monotherapie-fähigen Patienten ist kaum untersucht und entspricht nicht der Praxisrealität.
 - ◆ Die Beurteilung der Lebensqualität wurde zwar angestrebt, in den ausgewählten Studien offenbar aber nicht ausreichend berücksichtigt.
 - ◆ Obwohl Mängel in der publizierten Literatur nicht dem Vorbericht angelastet werden können, geht er gleichwohl nicht mit der gebotenen Ausführlichkeit auf diese ein. Hier sind insbesondere zu nennen: Das häufige Fehlen von Differentialkriterien zur Einschätzung der Erstbehandlung; der Mangel an Untersuchungen in bestimmten Altersgruppen (besonders hohes Alter), was zu einer erheblichen Inkongruenz von Studienpopulationen mit der hausärztlichen Versorgungsrealität führt; oder das Defizit an methodisch sauberen head-to-head-Vergleichen.
 - ◆ Die Finanzierung der eingeschlossenen Studien bleibt im Vorbericht unklar (*vermutlich dürfte ALLHAT die einzige mit öffentlichen Mitteln finanzierte Studie sein*)
- Die in Expertenkreisen häufig diskutierte Blutzuckersteigerung unter Thiaziden stellt ein potentiell, aber offenbar begrenztes Risiko dar, das in der Literatur in Bezug auf das Alter der Patienten nur unzureichend untersucht ist. Nicht zuletzt aus der Praxiserfahrung lässt sich sagen, dass man einer solchen Entwicklung oft durch eine niedrige Dosis (z.B. Hydrochlorothiazid 12,5mg/Tag) und durch gleichzeitige Verwendung von Kalium sparenden Substanzen begegnen kann.
 - In Bezug auf unerwünschte Wirkungen und die damit assoziierte Compliance / Adhärenz ist die von einigen Wissenschaftlern postulierte Unterlegenheit von Diuretika gegenüber anderen Antihypertensiva wissenschaftlich nicht zweifelsfrei belegt.

Schlussbemerkung

- Die DEGAM betont den über alle Studien hinweg geltenden Grundsatz, dass die Reduktion eines behandlungsbedürftigen Hochdrucks wesentlich bedeutsamer ist als die Substanz, mit der dieser Effekt erzielt wird.

Berichterstatter für die DEGAM

Prof. Dr. med. Michael M. Kochen, MPH, FRCGP (Göttingen)

Prof. Dr. med. Wilhelm Niebling (Freiburg)

4.2.9 Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie

Autoren:

Dr. med. Manfred Gogol

Adresse:

Deutsche Gesellschaft für Gerontologie und Geriatrie

Dr. med. Manfred Gogol

Klinik für Geriatrie, Krankenhaus Lindenbrunn

Lindenbrunn 1

31863 Coppenbrügge

Stellungnahme zum IQWiG-Vorbericht A05-09: Antihypertensive Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl

Am 21.02.2007 hat das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit (IQWiG) den Vorbericht „A05-09: Antihypertensive Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl“ vorgelegt (1). Hierin kommt es zu dem Ergebnis, dass Diuretika der Thiazid- und Chlorthalidon-Gruppe die Stoffe seien mit dem besten belegten Nutzen. Die zusätzlich untersuchten Gruppen (ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten, Betablocker und Angiotensin-II-Antagonisten) weisen ein unterschiedliches Profil von Unter- und Überlegenheiten im Stoffgruppenvergleich auf. Insofern ist grundsätzlich zunächst die Überlegung zu begründen, die Diuretika sollten die Medikamente der ersten Wahl bei der Behandlungsindikation essentielle Hypertonie sein.

Wenn eine solche Aussage Bestand haben soll, dass muss zusätzlich geschaut werden, bei welchen Patienten wurden die Präparate untersucht und wie unterscheidet sich das normale Bevölkerungsprofil hiervon. Insbesondere auch ist die Frage zu prüfen, sind genügend Hochaltrige, Gesunde wie Multimorbide, untersucht und die Differentialindikation für verschiedene Stoffgruppen korrekt gestellt worden? Erfreulicherweise sind in der Vergangenheit eine ganze Reihe von Arbeiten erschienen, die diesen Kriterien genügen (Übersichten bei 2,3,4). Auch die Analyse der Cochrane Collaboration kommt zu einem positiven Ergebnis, obwohl der Mangel für Hochalterige moniert wird (5). Die Grundsätze zur antihypertensiven Therapie wurden 2003 erneut aktualisiert (6). Neben dem allgemeinen Behandlungsgebot und der Empfehlung zum Beginn mit Thiaziddiuretika als First-line-Therapie wird betont, dass die Auswahl von Medikamenten abhängt von Komorbidität und Risikofaktoren. Für den älteren und alten Menschen kommen als zusätzliche Auswahlkriterien die Besonderheiten der Pharmakotherapie hinzu, die es zu beachten gilt (7,8,9), wie auch die der Patient compliance (10).

Insofern kann die Empfehlung für Diuretika als First-line-Therapie für den älteren Patienten nur unter Massgabe der Berücksichtigung folgender Faktoren Gültigkeit gewinnen:

1. der Komorbidität,
2. der Komedikation,
3. den pharmakologischen Besonderheiten des höheren Lebensalters, insbes. Pharmakokinetik und Pharmakodynamik etc.,
4. dem Nebenwirkungsprofil des Medikamentes, insbes. im Hinblick auf geriatrische Syndrome wie Mangelernährung, Inkontinenz, kognitive Veränderungen etc. und
5. von Compliance- (Adhärenz-) fördernde Darreichungen und Applikationsformen.

Desgleichen sind m.E. nach Maßnahmen anzuregen, die die Pharmakovigilanz in der Bundesrepublik Deutschland erhöhen und dabei insbesondere alters-, geschlechts- und ethnospesifische Besonderheiten berücksichtigen (11-13).

Literatur

1. IQWiG. Vorbericht A05-09: Antihypertensive Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl. Version 1.0. Köln 12.02.2007. http://www.iqwig.de/download/A05-09_Vorbericht_Antihypertensive_Wirkstoffgruppen_als_Therapie_der_ersten_Wahl.pdf (Zugriff 28.02.2007).
2. Dickerson LM, Gibson MV. Management of hypertension in older persons. *Am Fam Physician* 2005;71:469-76.

3. Hansson L. Long-term benefits of antihypertensive treatment. *Clin Geriatrics* 1998;6. <http://www.clinicalgeriatrics.com/article/1335> (Zugriff 19.03.2007).
4. Hawa ZA, Gradman AH. Combination therapy in elderly hypertensive patients. *Clinical Geriatrics* 1998;6. <http://www.clinicalgeriatrics.com/article/174> (Zugriff 19.03.2007).
5. Mulrow C, Lau J, Comell J, Brand M. Pharmacotherapy for hypertension in the elderly. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;Issue 1:CD000028.
6. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA et al. Seventh report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Hypertension* 2003;42:1206-52.
7. Mörike K, Schwab M. Grundlagen der Pharmakokinetik und pharmakokinetische Besonderheiten im Alter. In: Nikolaus T (Hrsg.) – *Klinische Geriatrie*. Springer, Berlin 2000, S. 207-217.
8. Meyer BR. Clinical pharmacology and ageing. In: Grimley Evans J et al. (Hrsg.) – *Oxford Textbook of Geriatric Medicine*, 2nd ed. Oxford University Press, Oxford 2000, S. 125-136.
9. Woodhouse K. The pharmacology of aging. In: Tallis RC et al. (Hrsg.) – *Brocklehursts Textbook of Geriatric Medicine*, 5th ed. Churchill Livingstone, Edinburgh 1998, S. 169-178.
10. Von Renteln-Kruse, W. Medikamentencompliance. In: Nikolaus T (Hrsg.) – *Klinische Geriatrie*. Springer, Berlin 2000, S. 218-228.
11. Trontell A. Expecting the unexpected – drug safety, pharmacovigilance, and the prepared mind. *N Engl J Med* 2004;351:1385-7.
12. Bennett CL, Nebeker JR, Lons EA, Samore MH, Feldman MD et al. The research on adverse drug events and reports (RADAR) project. *JAMA* 2005;293:2131-40.
13. Bundesärztekammer. *Arzneitherapie im Alter: Dosierungen häufig zu hoch*. Pressemitteilung 13.01.2007. <http://www.akdae.de/46/20070113.pdf> (Zugriff 19.03.2007)

4.2.10 Deutsche Gesellschaft für Kardiologie

Autoren:

Prof. Dr. med. Georg Ertl

Adresse:

Universitätsklinikum Würzburg

Prof. Dr. med. Georg Ertl

Medizinische Klinik und Poliklinik I

97080 Würzburg

Der Vorbericht des IQWiG geht in seiner Bewertung der unterschiedlichen antihypertensiven Wirkstoffgruppen nach unserer Ansicht nicht ausreichend auf folgende Probleme ein:

1. Vorhofflimmern und Therapie des Bluthochdrucks.
2. Neu entstandener Diabetes mellitus.
3. Therapieadhärenz.
4. Nephroprotektive Effekte der Antihypertensiva.

Unserer Ansicht nach nicht oder nicht ausreichend berücksichtigte Literatur:

Ad 1:

1. Rockson SG, Albers GW. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 929-935
2. Kannel WB et al. New Engl J Med 1982; 306: 1018-1022
3. Verdecchia et al. Hypertension 2003; 41: 218-223
4. Kannel et al. Am J Cardiol 1998; 82: 2-9
5. Fuster V et al.: J Am Coll Cardiol 2006; 48: 149-246
6. Wachtell et al. J Am Coll Cardiol 2005; 45: 712-719
7. Maggioni et al. Am Heart J 2005; 149: 548-557
8. Pedersen OD, et al. Circulation 1999; 100: 376-380
9. Vermes et al. Circulation 2003; 107: 2926-2931
10. Van Noord T, et al. BMC Cardiovasc Disord 2005; 5: 3
11. Anne W, et al. Heart 2004; 90: 1025-1030
12. Madrid AH et al. Circulation 2002; 106: 331
13. Fogari R, et al. J Cardiovasc Pharmacol 2006; 47: 46-50
14. Kalus JS, et al. J Clin Pharmacol 2006; 46: 21-28

Ad 2:

1. Elliot WJ, Meyer PM. Lancet 369: 201-207, 2007
2. The ALLHAT JAMA 2002; 288: 2981-2997
3. Kostis JB et al. Am J Cardiol 2005; 95: 29-35
4. Dunder K et al. BMJ 2003; 326: 681-685
5. Verdecchia P et al. Hypertension 2004; 43: 963-969

Ad 3:

1. Burke TA et al. J Hypertens 24: 1193-1200, 2006
2. Caro JJ et al. Can. Med. Assoc. J. 160: 41-46, 1999
3. Monane M et al. Am. J. Hypertens. 10: 697-704, 1997
4. Bloom BS. Clin. Ther. 20: 671-681, 1998
5. Conlin P et al. Clin. Ther. 23 1999-2010, 2001

Ad. 4:

1. Brenner et al. New Engl J Med (2001) 345 : 861 - 69
2. Lewis et al. New Engl J Med (2001) 345 : 851 - 60
3. Ruggenenti et al. New Engl J Med (2004) 351: 1941
4. De Zeeuw et al. Circulation (2004) 110 : 921-7
5. Parving et al. New Engl J Med (2001) 345 : 870 -8
6. Barnett et al. New Engl J Med (2004) 351 : 1952-61
7. Rahmann et al. Arch Intern Med (2005) 165: 936-946

Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie möchte mit Nachdruck die Stellungnahme der Deutschen Hochdruckliga unterstützen, die Ihnen getrennt zugegangen ist. Unsere schriftliche Stellungnahme geht Ihnen innerhalb 5 Tagen zu.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. G. Ertl

Vorsitzender der Klinischen Kommission der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie

4.2.11 Deutsche Hochdruckliga

Autoren:

Prof. Dr. Hermann Haller

Adresse:

Deutsche Hochdruckliga e.V.
Prof. Dr. med. Hermann Haller
Berliner Straße 46
69120 Heidelberg

Stellungnahme der Deutschen Hochdruckliga zum Vorbericht des IQWiG zur medikamentösen antihypertensiven Therapie

Der Vorbericht des IQWiG geht in seiner Bewertung der unterschiedlichen Antihypertensivaklassen nicht sachgerecht auf das Problem eines unter Therapie neu entstandenen Diabetes mellitus ein. Dieser Aspekt der Therapie ist jedoch essentiell, da eine solche Stoffwechselerkrankung langfristig die Prognose der Patienten entscheidend verschlechtern kann.

Patienten mit essentieller Hypertonie weisen ein erhöhtes Risiko auf, einen Diabetes mellitus zu entwickeln. So war in der prospektiven „Atherosclerosis Risk in Communities“ (ARIC) Studie die Wahrscheinlichkeit eines sich neu manifestierenden Diabetes bei Hypertonikern um mehr als zweimal so groß wie bei normotensiven Vergleichspersonen. Für das gesteigerte Diabetesrisiko hypertensiver Patienten dürfte teilweise, jedoch nicht ausschließlich, deren höhere Rate an Übergewicht und Adipositas im Vergleich zu normotensiven Vergleichspersonen verantwortlich sein.

Neben der Hypertonie selbst kann auch die medikamentöse Hypertoniebehandlung die Entstehung eines Diabetes mellitus beeinflussen. Während ältere Antihypertensiva (Diuretika, β -Blocker) die Diabetes-Inzidenz weiter steigern, entfalten insbesondere ACE-Hemmer und AT₁-Antagonisten günstige Effekte auf den

Glukosestoffwechsel mit einer Reduktion der Rate eines neu-diagnostizierten Diabetes mellitus. Dies ist aktuell in einer im Lancet publizierten Metaanalyse an 143.153 Patienten aus 22 Hypertoniestudien nochmals hervorgehoben worden. In dieser Untersuchung war die Wahrscheinlichkeit eines neu diagnostizierten Diabetes in der Gruppe der mit Diuretika behandelten Patienten am höchsten, dicht gefolgt von der Gruppe der β -Blocker. Kalziumantagonisten verhielten sich in dieser Analyse in Bezug auf die Neuentwicklung eines Diabetes als neutral, während ACE-Hemmer und AT₁-Antagonisten eine deutliche Schutzwirkung bezüglich des Neuauftretens eines Diabetes aufwiesen.¹

Die Mehrzahl der Untersuchungen, in denen die Entstehung eines Diabetes mellitus unter antihypertensiver Therapie („alte“ vs. „neue“ Substanzen) kontinuierlich erfasst wurde, beschreiben ein kontinuierliches Auseinandergehen der diesbezüglichen Inzidenzraten. In der ALLHAT Studie entwickelten sich die Inzidenzraten eines Diabetes mellitus zwischen einer Diuretika-basierenden Therapie und den moderneren Antihypertensiva (Lisinopril und Amlodipin) nach zwei Jahren Studiendauer unterschiedlich, die Unterschiede blieben dann zum Studienjahr 4 aber weitgehend konstant. Dies könnte bedingt sein durch die Tatsache, dass in dieser Studie im Verlauf nur der Nüchtern-Glukosewert als Diabetes-Kriterium fungierte und eine Diabetestherapie, die natürlich Diabetes mellitus anzeigt aber evtl. den Nüchtern-Glukosewert normalisiert, nicht erfasst wurde. Ein kontinuierliches Auseinandergehen der Inzidenzraten eines Diabetes mellitus unter „alten“ Antihypertensiva (Diuretika, β -

Blocker) einerseits und „neueren“ Substanzen (ACE-Hemmer, AT₁-Antagonisten, Kalziumantagonisten) andererseits, wie es mindestens für eine fünfjährige Behandlung dokumentiert ist, lässt interessante Rückschlüsse bezüglich der Häufigkeit der Entstehung eines Diabetes bei Langzeittherapie zu. So liegt die „number needed to treat“ (NNT) für das Neuentstehen eines Diabetes mellitus auf der Basis der Vierjahresdaten der „ALLHAT“-Studie (Diuretikum vs. ACE-Hemmer) trotz der oben genannten methodischen Einschränkungen bei 29 (absolute Risikoreduktion 3,5 %). D.h. für 29 Patienten, die entweder mit Chlortalidon oder Lisinopril behandelt werden, wird in der Diuretikagruppe in vier Jahren ein Patient mehr einen Diabetes mellitus entwickeln. Geht man einfacherweise von einer Zahl behandlungspflichtiger Hypertoniker in Deutschland von 20 Millionen aus, bedeutet die Entscheidung für das Diuretikum ein mehr von knapp 700.000 Diabetikern bei einer Behandlungszeit von nur 4 Jahren.²

Die klinische Bedeutung eines neu-diagnostizierten Diabetes mellitus unter antihypertensiver Therapie ist in Frage gestellt bzw. sogar verneint worden, weil in der überwiegenden Zahl der Hypertonie-Interventionsstudien die höhere Rate eines neu-diagnostizierten Diabetes mellitus nicht mit einem Anstieg kardiovaskulärer Komplikationen einherging. Dabei sollte allerdings berücksichtigt werden, dass die übliche Studiendauer von bis zu maximal 5 Jahren die Zeitspanne von der Erstdiagnose eines Diabetes mellitus bis hin zu einem „harten“ Endpunkt wie Herzinfarkt, Schlaganfall oder Tod nicht abdeckt.

Verschiedene Analysen mit längerer Beobachtungszeit weisen entsprechend darauf hin, dass ein unter antihypertensiver Therapie neu entstandener Diabetes mellitus mit einer gesteigerten Rate an kardiovaskulären Ereignissen einhergeht. Im Gegensatz dazu hat bisher nur eine post-retrospektive Analyse einer US-amerikanischen Hypertonie-Behandlungsstudie (SHEP) mithilfe von Langzeitdaten die klinische Bedeutung eines unter antihypertensiver Therapie neu entstandenen Diabetes in Frage gestellt.³ In dieser Studie war unter einem Diuretikum eine höhere Rate eines neu diagnostizierten Diabetes im Vergleich zur Plazebogruppe auffällig. Nachdem die Studie im Februar 1991 beendet war, wurde versucht, das weitere Schicksal der Patienten bis zum Jahr 2000 mithilfe des „National Death Index“ zu rekonstruieren. In völliger Unkenntnis des weiteren klinischen Verlaufes (Behandlung?, Blutdruck?, nicht-tödliche Ereignisse?) kommt diese Analyse zu der Schlussfolgerung, dass ein unter Therapie entstandener Diabetes mellitus auch in diesem verlängerten Beobachtungszeitraum nicht mit einer Steigerung der Mortalität einhergeht. Die weiter verfügbaren Langzeitdaten zeigen daher überwiegend, dass ein unter Hypertoniebehandlung entstandener Diabetes prognostisch ungünstig ist.⁴⁻⁶ Differentialtherapeutisch sprechen diese Befunde gegen Diuretika und β -Blocker und für eine Bevorzugung von ACE-Hemmstoffen und AT₁-Antagonisten bei der Hypertoniebehandlung, insbesondere bei Patienten mit gesteigertem Diabetesrisiko.

1. Elliot WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 369: 201-207, 2007
2. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensiven patients randomized to angiotensin-converting-enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs. diuretic. *JAMA* 2002; 288: 2981-2997
3. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005; 95: 29-35
4. Dunder K, Lind L, Zethelius B, Berglund L, Lithell H. Increase in blood glucose concentration during antihypertensive treatment as a predictor of myocardial infarction: population based cohort study. *BMJ* 2003; 326: 681-685
5. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004; 43: 963-969
6. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Diabetes and cardiovascular events in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33: 1130-1134



4.2.12 Deutsche Hochdruckliga

Autoren:

Prof. Dr. med. Joachim Hoyer

Adresse:

Universitätsklinikum Giessen und Marburg GmbH

Prof. Dr. med. Joachim Hoyer

Klinik für Innere Medizin und Nephrologie

Baldingerstraße

35033 Marburg

Stellungnahme zum Vorbericht des IQWiG:

Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffe als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit arterieller Hypertonie Vorbericht A 05-09

Hier: Niereninsuffizienz und antihypertensive Therapie

Einleitung:

Die terminale Niereninsuffizienz ist das Endresultat einer langjährigen Nierenschädigung. Die bei Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz notwendige kostenintensive Nierenersatztherapie mittels Dialyse oder Nierentransplantation führt zu einer sehr hohen ökonomischen Belastung des Gesundheitssystems: 0,1% der bundesdeutschen Bevölkerung leiden an einer terminalen Niereninsuffizienz und verursachen ca. 2% der Kosten im Gesundheitssystem.

In den letzten fünf Jahren konnte jedoch in einer Reihe von hochwertigen Therapiestudien und Meta-Analysen nachgewiesen werden, dass auch eine geringgradig eingeschränkte Nierenfunktion ein eigenständiger Risikofaktor für tödliche und nicht-tödliche kardiovaskuläre Ereignisse ist. Somit bedeuten bereits Nierenschädigungen, die noch keiner Nierenersatztherapie bedürfen, ein erhebliches Gesundheitsrisiko für den einzelnen Patienten und führen gleichfalls durch die hohe Inzidenz an kardiovaskulären Komplikationen in dieser Patientengruppe zu erheblichen Kostenbelastungen des Gesundheitssystems.

Niereninsuffizienz ist unter zwei Gesichtspunkten von großer Bedeutung für die Therapie der arteriellen Hypertonie und kann deshalb in der Bewertung einer modernen antihypertensiven Therapie nicht außer Acht gelassen werden:

A) Niereninsuffizienz stellt einen der zentralen durch die arterielle Hypertonie hervorgerufenen Endorganschaden dar. Ziel der Hypertoniebehandlung muss die Verhinderung von Schädigungen der Nierenfunktion sein.

B) Niereninsuffizienz ist eine wichtige Ursache der arteriellen Hypertonie, so dass die Einschränkung der Nierenfunktion ein wichtiger differentialtherapeutischer Aspekt in der antihypertensiven Behandlung ist.

Die im Vorbericht des IQWiG aufgeführten Kriterien zur Studienauswahl führten zur Einbeziehung von nur fünf Studien mit Angaben zum Therapieziel Niereninsuffizienz, die

keine unter wissenschaftlichen Gesichtspunkten tragfähige Aussage zu den beiden genannten Gesichtspunkten zulassen.

Bewertung der im Vorbericht analysierten Studien unter dem Gesichtspunkt Niereninsuffizienz

Wie im Vorbericht selbst dargelegt, führten die angewandten Auswahlkriterien für die einzubeziehenden Studien dazu, dass lediglich fünf dieser Studien Angaben zum Therapieziel terminale Niereninsuffizienz für die Bewertungsanalyse enthalten (s.S. ix und 100 des Vorberichts).

Wie im Folgenden detailliert ausgeführt wird, lassen die Daten dieser fünf Studien aus unterschiedlichen Gründen keine substantielle Aussage zur Beeinflussung der Nierenfunktion durch die verschiedenen antihypertensiven Wirkstoffe zu:

1. Die ALLHAT-Studie ist eine der sehr wichtigen Studien zur antihypertensiven Therapie und ist von zentraler Bedeutung für die Bewertungsanalyse des IQWIG. Jedoch muß auf Grund a) der sehr geringen absoluten Häufigkeit einer terminalen Niereninsuffizienz von ca. 1% in allen drei Therapiearmen (Anhang G, Seite 239 und 240), b) dem Fehlen der zur Bewertung der Nierenfunktion notwendigen Kreatininwerte bei einer großen Zahl von Patienten (n=1460) und c) der Anwendung einer nach der MDRD-Formal estimierten Kreatinin-clearance, die u.a. die im Frühstadium einer Nierenschädigung auftretende Hyperfiltration bei Diabetikern nicht erfasst, die ALLHAT-Studie als unzureichend für eine Bewertung des Effektes verschiedener antihypertensiver Substanzen auf die Niereninsuffizienz angesehen werden.

Die Bestimmung der Mikroalbuminurie als frühzeitiger Marker für eine Nierenschädigung wurde in der ALLHAT-Studie nicht vorgenommen. Hierdurch wurde ein wichtiger sensitiver Parameter für Nierenschädigungen nicht zur Beurteilung des Effektes der drei verschiedenen Antihypertensiva bzgl. der Niereninsuffizienz herangezogen.

Bemerkenswert ist, dass in den Vorbericht des IQWIG Daten aus einer Post-hoc-Auswertung der Studie der ALLHAT-Studie in die Bewertung einbezogen werden (s.S. 100-101); dies muss nach den genauen vom IQWIG für den Vorbericht angewandten Kriterien zur Studiauswahl als unzulässig angesehen werden.

2. Die AASK-Studie ist eine bei afroamerikanischen Patienten durchgeführte Vergleichsstudie, die u.a. auf einer Stratifizierung nach dem diastolischen Blutdruck basiert.

Sie weist im primären Endpunkt eine signifikant bessere Verzögerung der Nierenfunktionsverschlechterung unter einer ACE-Hemmer-basierten Therapie (Reduktion der Kreatininclearance: $-1,81 \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{Jahr}$) im Vergleich zu einer Betablocker-basierten Therapie ($-2,42 \text{ ml/min/1,73 m}^2/\text{Jahr}$) nach (Anhang G, S. 247). Dieses Ergebnis ist bemerkenswert, wenn die prinzipiell verminderte Wirksamkeit von ACE-Hemmern bei afroamerikanischen Patienten in Betracht gezogen wird. Es muss festgestellt werden, dass die Ergebnisse nicht unkommentiert auf bundesdeutsche Verhältnisse übertragen werden können: Afroamerikanische Patienten weisen genetisch bedingt eine veränderte Suszeptibilität des RAAS-System auf pharmakotherapeutische Interventionen auf und sie sind von einer sehr hohen Inzidenz an hypertensiven Nierenschädigungen betroffen, die auf unterschiedliche Pathomechanismen der Nierenschädigung bei dieser Patientengruppe hinweist. Somit muss die Einbeziehung der Daten dieser Studie zur Beurteilung des Effektes verschiedener Antihypertensiva auf eine Niereninsuffizienz für die bundesdeutsche Patientengruppen als inadäquat angesehen werden.

3. Die UKPDS-39-Studie bei Patienten mit Diabetes Typ 2 vergleicht die Wirksamkeit des ACE-Hemmers Captopril mit der des Betablockers Atenolol und weist für beide Substanzen eine gleiche Effektivität nach Maßgabe der Serumkreatininkonzentration und des Auftretens eines chronischen Nierenversagens nach. Captopril kann jedoch auf Grund seiner sehr ungünstigen Pharmakokinetik heutzutage nicht mehr zur Dauertherapie der arteriellen Hypertonie empfohlen werden. Dies ist insbesondere unter dem Aspekt Niereninsuffizienz wichtig, da für eine effektive Nephroprotektion durch RAAS-Hemmer suffiziente bzw. hohe Wirkspiegel erreicht werden müssen; dies ist unter einer Captopril-Medikation im Vergleich zu anderen Substanzen aus der Gruppe der ACE-Hemmer nach heutiger Einschätzung nicht gewährleistet. Somit muss die Übertragung des Effektes von Captopril auf die Wirksamkeit der gesamten Gruppe der ACE-Hemmer als fachlich falsch eingeschätzt werden. Darüber hinaus war auch in dieser Studie die Ereignisrate des *renal failure* mit 1,3 pro 1000 Patientenjahre in der Captoprilgruppe und 1,4 pro 1000 Patientenjahre in der Atenololgruppe so gering, dass auf der Basis dieser Daten keine suffiziente Aussage bezüglich einer unterschiedlichen Wirksamkeit der beiden Substanzen auf die Niereninsuffizienz möglich erscheint.

4. Die ABCD-Studie basiert in ihren Einschlusskriterien auf einem diastolischen Blutdruck von mehr als 95 mm Hg (s.S. 39). Da jedoch insbesondere die hypertensive Endorganschädigung der Niere wesentlich durch die Höhe des systolischen Blutdrucks widerspiegelt wird, liegt hier ein unter dem Aspekt der Nierenschädigung unzulässiger Bias in der ABCD-

Studie vor, der zusätzlich die wichtige Gruppe der Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie außer Acht läßt.

Benennung von relevanten Studien zur antihypertensiven Behandlung und Niereninsuffizienz

In der Literatur liegen einige Studien zur antihypertensiven Therapie bei Patienten mit begleitender Nierenfunktionseinschränkung vor. Um eine Aussage zu Patienten mit Niereninsuffizienz, die in den großen Studien häufig wegen des Ausschlusskriteriums Niereninsuffizienz überhaupt nicht eingeschlossen werden, treffen zu können, bedarf es für den Bereich Niereninsuffizienz einer sachgerechten Erweiterung der Kriterien für die Studiauswahl. Für eine differenziertere Bewertung sollten unter anderem folgende Studien mit einbezogen werden, wie es auch bei der Erstellung der Therapierichtlinien internationaler Fachgesellschaften erfolgt ist:

1. *Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. E.J. Lewis et al., NEJM, 345: 851-860, 2001.*
2. *Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. P. Ruggenenti et al. NEJM 351: 1941-1951, 2004.*
3. *Effects of blood pressure level on progression of diabetic nephropathy: Results from the RENAAL study. G.L. Bakris et al., Arch. Int. Med. 163: 1555-1565, 2003.*
4. *Effect of irbesartan on the development of diabetic nephropathy in patients with type 2 diabetes. H.-H. Parving et al. NEJM 345: 870-878, 2001.*
5. *Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. B.M. Brenner et al. NEJM 345: 861-869, 2001.*
6. *Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: a report from the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). M. Rahman et al., Arch Int Med 165: 963-946, 2005.*
7. *Cardiovascular outcomes in high-risk hypertensive patients stratified by baseline glomerular filtration rate. M. Rahman et al. Ann Int. Med. 144: 172-189, 2006.*

In vielen Studien können Patienten mit einer mittel- oder höhergradiger Niereninsuffizienz nicht eingeschlossen werden und die Laufzeiten großer Studien reichen nicht aus, um relevante Endpunkte zur Beurteilung der Nierenfunktionsverschlechterung zu erreichen. Daher sollten zur Bewertung verschiedener antihypertensiver Wirksubstanzen zusätzlich zu vergleichenden Therapiestudien die von nationalen und internationalen Fachgesellschaften erstellten Therapieempfehlungen zur Behandlung von hypertensiven Patienten mit

Nierenfunktionseinschränkung nicht außer Acht gelassen werden. Deshalb sollten die einschlägigen Therapieempfehlungen der folgenden Fachgesellschaften in die Nutzenbewertung im Vorbericht einbezogen werden:

1. World Health Organization,
2. International Society of Hypertension,
3. American Diabetes Association,
4. British Hypertension Society,
5. Deutsche Diabetes Gesellschaft,
6. Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruck-Deutsche Hypertoniegesellschaft,
7. European Society of Hypertension,
8. Joint National Committee of High Blood Pressure,
9. National Kidney Foundation U.S.A..

Zusammenfassung:

Die Schädigung der Nierenfunktion ist ein wichtiger Endorganschaden der arteriellen Hypertonie mit erheblichen gesundheitsökonomischen Auswirkungen. Die Verhinderung einer Niereninsuffizienz muss als ein zentrales Ziel der antihypertensiven Behandlung angesehen werden.

Die in den Vorbericht einbezogenen Studien lassen auf Grund der dargestellten Unzulänglichkeiten der einzelnen Studien und der geringen Studienzahl eine nach wissenschaftlichen Kriterien belastbare Aussage zum Effekt der verschiedenen Antihypertensiva auf die Nierenfunktion nicht zu.

In der Fachliteratur liegen eine Reihe von hochwertigen Studien vor, die sich speziell mit der Problematik der Nephroprotektion und hypertensiven Endorganschädigung der Nieren beschäftigen. Sie sollten für eine substanziellere Bewertung herangezogen werden.

Im Vorbericht bleibt der Einfluß der Komorbidität Niereninsuffizienz auf die Auswahl verschiedener Antihypertensiva völlig unbewertet, obwohl hier z.B. für die Komorbidität diabetische Nephropathie eindeutige Therapieempfehlungen der nationalen und internationalen Fachgesellschaften vorliegen. Dies kann zur notwendigen Etablierung einer effektiven antihypertensiven Behandlung und Erreichung des Therapieziels der Verhinderung einer Nierenendorganschädigung bzw. deren Progressionsminderung nicht außer Acht gelassen werden.

Für die wichtige Problematik der Nierenschädigung hypertensiver Patienten sind die in den Vorbericht einbezogenen Studien nicht aussagekräftig. Es bedarf dringend einer differenzierteren Nutzenbewertung der verschiedenen Antihypertensiva unter Einbeziehung der in der Fachliteratur vorliegenden Studien, die diesen speziellen Aspekt der Hypertoniebehandlung untersuchten.

Prof. Dr. J. Hoyer

4.2.13 Deutsche Hochdruckliga

Autoren:

Prof. Dr. med. Martin Paul

Adresse:

Prof. Dr. med. Hermann Haller

Deutsche Hochdruckliga e.V.

Berliner Straße 46

69120 Heidelberg

Stellungnahme der Deutschen Hochdruckliga zum Vorbericht des IQWiG zur medikamentösen antihypertensiven Therapie

Der Vorbericht des IQWiG geht in seiner Bewertung der unterschiedlichen Antihypertensivklassen nicht auf das Problem der Therapieadhärenz ein. Dieser Aspekt der Therapie ist jedoch essentiell, da die langfristige Normalisierung des Blutdruckes unter Therapie eine zuverlässige Einnahme der Medikamente voraussetzt. Die American Heart Association (AHA) bezeichnet unzuverlässige Medikamenteneinnahme durch die Patienten als Problem Nummer 1 bei der Behandlung von Krankheiten. Mangelnde Therapietreue wird entsprechend von der AHA für 10% aller Krankenhauseinweisungen und 23% der Einweisungen in ein Pflegeheim verantwortlich gemacht.

Mangelnde Therapietreue, also Non-Adhärenz, kann sich auf verschiedene Formen eines von der ärztlichen Anordnung abweichenden Patientenverhaltens zurückführen lassen. Löst der Patient die vom Arzt erstellte Rezeptur erst gar nicht in der Apotheke ein, spricht man von „Nicht-Akzeptanz“. Schätzungen gehen davon aus, dass dies bis zu 5% der ausgestellten Rezepte betreffen kann. Kompletter, ärztlicherseits nicht autorisierter Abbruch der Medikamenteneinnahme, die so genannte „Non-Persistenz“, stellt eine weitere Ursachenkonstellation von Non-Adhärenz dar. Neben

Non-Akzeptanz und Non-Persistenz beschreibt der Begriff Non-Compliance alle weiteren Unregelmäßigkeiten der Medikamenteneinnahme, bis hin zur mehrtägigen Unterbrechung der Therapie, die dann – im Gegensatz zur Non-Persistenz – jedoch wieder aufgenommen wird.

Klinische Fragestellungen werden im Allgemeinen mithilfe großer, prospektiver, randomisierter, verblindeter Studien beantwortet. Für die Erforschung der Therapie-Adhärenz und seiner Teilfunktionen ist dieses Mittel allerdings nur mit Einschränkungen geeignet, da das Umfeld einer klinischen Studie viele Artefakte in die Behandlungssituation der Patienten einfügt und so den Behandlungsdruck erhöht. Die in randomisierten Studien gemessenen Größenordnungen für verschiedene Teilfunktionen der Therapie-Adhärenz sind entsprechend höher als es die Ergebnisse aus offenen Studien oder retrospektiven Analysen z.B. des „Refilling“-Verhaltens (Einlösen von Rezepten) aufzeigen. Solche Evidenz ist im Vorbericht des IQWiG aber durch die Selektion der eingeschlossenen Studien ausgeschlossen.

Die Größenordnungen von Non-Persistenz bei der medikamentösen Hypertoniebehandlung, definiert als Prozentsatz der behandelten Patienten, der nach 12 Monaten noch seine Therapie einnimmt, liegt in verschiedenen Untersuchungen zwischen 29 und 58%. Non-Compliance, definiert als Medikamentenverfügbarkeit über wenigstens 80% der Tage eines Jahres, ist in der Literatur mit 24-51%

dokumentiert. Inwieweit diese zumeist in angelsächsischen Ländern ermittelten Zahlen auf das Deutsche Gesundheitswesen übertragbar sind, bleibt allerdings unklar. In England hat eine Analyse der UK General Practice Research Database (GPRD) an 109.454 Patienten ähnliche Daten erbracht. So betrug der Anteil der Patienten mit Non-Persistenz nach 1 Jahr antihypertensiver Therapie 28,5%, nach 3 Jahren etwa 50%.¹

Variabler Compliance bei der Medikamenteneinnahme liegen multiple Ursachenkonstellationen zugrunde. Untersuchungen belegen, dass 30% und mehr der verzögerten oder ausgelassenen Einnahmezeitpunkte auf Vergesslichkeit zurückzuführen sind. Variable Compliance, die nicht auf Vergesslichkeit zurückzuführen ist, sog. "kalkulierte" Non-Compliance, geht auf mehr oder weniger bewusste Entscheidungen des Patienten zurück. Hier kommen eine Vielzahl von Ursachen in Betracht, wie z. B. reelle oder angenommene Nebenwirkungen der Medikamente, fehlende Krankheitseinsicht bzw. fehlende Überzeugung in die Notwendigkeit der medikamentösen Behandlung, irritierende Informationen über den "Waschzettel", Experimentierfreude etc.

Hinweise darauf, dass die verschiedenen Antihypertensiva(klassen) mit unterschiedlicher Therapieadhärenz einhergehen, lassen sich aus verschiedene

Studien ableiten. Im Wesentlichen ist die langfristige Therapietreue unter Therapie mit Diuretika am schlechtesten mit zunehmender Therapieadhärenz unter β -Blockern, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmern und AT₁-Antagonisten. Mehrere Untersuchungen, darunter auch die bereits zitierte Studie aus England an 109.454 Patienten, zeigen, dass moderne Antihypertensiva in Bezug auf die zu erreichende Therapieadhärenz die zu bevorzugende Therapeutikagruppe darstellen.¹⁻⁵

1. Burke TA, Sturkenboom MC, Lu S, Wentworth CE, Lin Y, Rhoads GG. Discontinuation of antihypertensive drugs among newly diagnosed hypertensive patients in a UK general practice. *J Hypertens* 24: 1193-1200, 2006
2. Caro JJ, Speckman JL, Salas M, Raggio G, Jackson JD. Effect of initial drug choice on persistence with antihypertensive therapy. The importance of actual practice data. *Can. Med. Assoc. J.* 160: 41-46, 1999
3. Monane M, Bohn R, Gurwitz JH, Glynn RJ, Avorn J. The effects of initial drug choice and comorbidity on antihypertensive therapy compliance: results from a population-based study in the elderly. *Am. J. Hypertens.* 10: 697-704, 1997
4. Bloom BS. Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy. *Clin. Ther.* 20: 671-681, 1998

5. Conlin PR, Gerth WC, Fox J, Roehm JR, Bocuzzi SJ. Four-year persistence patterns among patients initiating therapy with the angiotensin II receptor antagonist Losartan versus older antihypertensive drug classes. Clin. Ther. 23 1999-2010, 2001

Juan P. Lane

4.2.14 Deutsche Hochdruckliga

Autoren:

Prof. Dr. med. Karl-Heinz Rahn

Adresse:

Universitätsklinikum Münster
Prof. Dr. med. Karl-Heinz Rahn
Potstiege 42
48161 Münster

**Stellungnahme zum Vorbericht des Instituts für Qualität und
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG):**

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

Professor Dr. med. Karl Heinz Rahn
Ehemaliger Direktor der
Medizinischen Klinik und Poliklinik D
des Universitätsklinikums Münster
Arzt für Innere Medizin/Nephrologie

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) hat am 21.2.2007 einen Vorbericht „Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffe als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie“ veröffentlicht. Zu diesem Vorbericht können bis zum 21.3.2007 schriftliche Stellungnahmen abgegeben werden. Der Verfasser der vorliegenden Stellungnahme war Mitglied einer Expertengruppe, die im Jahre 2003 für die European Society of Hypertension (ESH) und die European Society of Cardiology (ESC) Leitlinien zur arteriellen Hypertonie erarbeitet hat, sowie Mitautor der entsprechenden Publikation (1). Er gehörte außerdem zu der Expertengruppe, die 2003 im Auftrag der Weltgesundheitsorganisation (WHO) und der International Society of Hypertension (ISH) Leitlinien zur Behandlung der Hypertonie erstellt hat (2).

Die Verfasser des IQWiG-Vorberichts kommen zu dem Schluss, dass Thiaziddiuretika und Chlortalidon die blutdrucksenkenden Wirkstoffe mit dem am besten belegten Nutzen sind. Diese Aussage steht im Widerspruch zu den Schlussfolgerungen in den Leitlinien von ESH/ESC (1) und WHO/ISH (2). Nach diesen Leitlinien sind die Hauptgruppen der Antihypertensiva, nämlich Diuretika, Beta-Blocker, Calciumantagonisten, ACE-Inhibitoren und AT1-Rezeptor-Antagonisten, als gleichwertig anzusehen bei der Vermeidung von Hochdruckkomplikationen und bezüglich Arzneimittelsicherheit. Auch die Autoren des 2003 publizierte Joint National Committee 7 Report (JNC 7 Report) aus den USA behaupten keineswegs, dass Diuretika wirksamer sind als die anderen Hauptgruppen von Antihypertensiva. Sie stellen lediglich fest, dass Diuretika bei der Verhinderung kardiovaskulärer Hochdruckkomplikationen nicht durch andere Antihypertensiva übertroffen werden (3). Seit 2003 sind keine Interventionsstudien publiziert worden, die eine Änderung der in den genannten Leitlinien (1, 2, 3) gemachten Aussagen rechtfertigen. Daher liegt die Vermutung nahe, dass die von den Leitlinien deutlich abweichenden Schlussfolgerungen im IQWiG-Vorbericht auf einer anderen Auswahl von Studien und auf der Verwendung anderer Kriterien beruhen.

Auswahl von Studien

Für den IQWiG-Vorbericht wurden vergleichende kontrollierte Studien ausgewertet, die bis September 2006 publiziert waren. Die Studiendauer musste mindestens ein Jahr betragen. Die Mindestzahl von Patienten pro Untersuchungsgruppe war 500. Alternativ wurden Studien mit mindestens 1000 Patientenjahren pro Untersuchungsgruppe berücksichtigt. Die Behandlung musste in Form einer Monotherapie beginnen. Die bei ungenügender Blutdrucksenkung erforderliche Kombinationstherapie musste in den Vergleichsgruppen identisch sein. Auf Grund dieser Kriterien wurden insgesamt 16 Studien in die Auswertungen einbezogen. Da aus ALLHAT (4) drei Studienarme ausgewertet werden konnten, ergaben sich 18 Wirkstoffvergleiche.

Durch die geschilderten Auswahlkriterien – insbesondere die Kriterien für die Kombinationstherapie – wurden im IQWiG-Vorbericht zahlreiche Studien nicht ausgewertet, die in den oben erwähnten Leitlinien sehr wohl Berücksichtigung fanden. Dies gilt z. B. für INVEST (5) und für SCOPE (6). Auch ASCOT (7), eine wichtige neuere Studie, blieb aus den genannten Gründen unberücksichtigt. Die Einhaltung der IQWiG-Kriterien für die Kombinationstherapie kann zu wenig sinnvollen Kombinationen von Antihypertensiva führen. Ein eindrucksvolles Beispiel hierfür ist ALLHAT (4), eine Studie, der im IQWiG-Vorbericht besondere Bedeutung zukommt. Durch das Studienprotokoll bedingt standen für den ACE-Hemmer Lisinopril als Kombinationspartner nur Substanzen zur Verfügung, von denen auf Grund ihrer pharmakologischen Wirkungen kein nennenswerter additiver Effekt zu erwarten war. Nicht überraschend war dann auch die Blutdrucksenkung während der Behandlungsphase in der Lisinoprilgruppe durchweg weniger ausgeprägt als in den beiden Vergleichsgruppen. Dies könnte die Ursache für das im Vergleich zur Chlortalidongruppe höhere Schlaganfallrisiko bei den mit Lisinopril behandelten Patienten sein. Insgesamt verwenden die IQWiG-Autoren für ihren Vorbericht Auswahlkriterien, die sich von denen internationaler Experten – auch den in anerkannten Meta-Analysen gebrauchten Kriterien (8, 9) – unterscheiden. Es ist daher nicht verwunderlich, dass sich gegensätzliche Schlussfolgerungen ergeben.

Wirksamkeitskriterien

Die überwiegende Zahl der Patienten mit essentieller Hypertonie hat zusätzliche Risikofaktoren, Begleitkrankheiten oder bereits Komplikationen der Blutdruckerhöhung, die eine Auswahl des für die Therapie zuerst einzusetzenden Antihypertensivums stark beeinflussen. Auf derartige differentialtherapeutische Aspekte wird im IQWiG-Vorbericht nicht eingegangen. Die Schlussfolgerungen des Vorberichts treffen daher – selbst wenn man sie für gerechtfertigt hielte – nur für eine Minderheit der zu behandelnden Patienten zu. Ferner stellen die IQWiG-Autoren selbst fest, dass lediglich bei etwa 50% der Patienten mit essentieller Hypertonie der optimale Zielblutdruck mit Hilfe einer Monotherapie zu erreichen ist. Bei mindestens der Hälfte der Patienten – nach neueren Daten liegt dieser Anteil eher deutlich höher – ist hierfür eine Kombination von zwei oder mehr Antihypertensiva erforderlich. Auch der Aspekt der Kombinationstherapie wird im Vorbericht nicht berücksichtigt. Insgesamt gehen die Erörterungen des IQWiG-Vorberichts weitgehend an den Belangen der täglichen Behandlungspraxis vorbei.

Die Gesamtzahl der kardiovaskulären Todesfälle ist ein relativ gut objektivierbarer Parameter, der einen Gesamteindruck über die durch die antihypertensive Therapie erzielte Risikoreduktion vermittelt. Er wird daher in vielen Interventionsstudien – zum Teil als primärer Endpunkt – verwendet. Ein Großteil dieser Studien ist durch das Auswahlverfahren der IQWiG-Autoren nicht berücksichtigt worden. In einigen der im Vorbericht ausgewerteten Studien ist die kardiovaskuläre Gesamtleitfähigkeit allerdings ein Endpunkt. Angaben zu diesem Parameter finden sich lediglich im Anhang G des Vorberichts. Dabei wird unter anderen die MRC-Studie (10) erwähnt, in der ein Thiaziddiuretikum mit einem Beta-Blocker verglichen wurde, wobei sich kein Unterschied in der kardiovaskulären Gesamtleitfähigkeit ergab. Die Daten sollten fairer Weise auch im Hauptteil des Vorberichts besprochen und bei den Schlussfolgerungen berücksichtigt werden.

Dagegen ist die Herzinsuffizienz im IQWiG-Vorbericht sehr wohl als Wirksamkeitskriterium ausführlich behandelt worden. Herzinsuffizienz ist ein Parameter, der nur mit Hilfe relativ aufwändiger Methoden ausreichend objektivierbar ist. Herzinsuffizienz wurde daher bei einer Reihe großer Interventionsstudien mit Antihypertensiva bewusst nicht als Endpunkt verwendet. Die Verwendung dieses Parameters als Komponente eines sekundären Endpunkts in ALLHAT (4) hat zu

zahlreichen kritischen Kommentaren geführt. Die Überlegenheit von Diuretika im Vergleich zu ACE-Hemmern wird im IQWiG-Vorbericht als signifikante Substanz-Gruppen-Differenz hervorgehoben, obwohl diese nur auf einer Studie, nämlich ALLHAT (4),beruht, wo Herzinsuffizienz, wie bereits erwähnt, lediglich Komponente eines sekundären Endpunkts war. Formal korrekt bemerken die ALLHAT-Autoren in der Publikation des Studienprotokolls (11), dass in der Studie sekundäre Endpunkte wohl erfasst werden, dass sie jedoch allenfalls als „weiche Parameter“ angesehen werden, die den primären Endpunkt bestätigen oder unterstützen. In ALLHAT (4) ergaben sich bekanntlich keine Unterschiede beim primären Endpunkt zwischen den mit Chlortalidon und den mit Amlodipin bzw. Lisinopril behandelten Hypertonikern. In einer späteren Analyse haben die ALLHAT-Autoren selbst wegen der zahlreichen Signifikanztests in der Studie eine Änderung für die Bewertung der sekundären Endpunkte vorgeschlagen (12). Demnach sollte bei 13 sekundären Endpunkten in der dreiarmligen Studie die Signifikanzgrenze nicht $p = 0.05$ sondern $0.05 / 3 \times 13 = 0.0013$ sein. Dann ist das Diuretikum Chlortalidon bei der Vermeidung einer Herzinsuffizienz dem ACE-Inhibitor Lisinopril nicht mehr überlegen. Bei dieser Berechnung sind nur die prädefinierten sekundären Endpunkte berücksichtigt. In der ALLHAT-Publikation (4) werden jedoch für weitere 11 sekundäre Endpunkte Vergleiche zwischen den drei Studienarmen berichtet. Wenn auch diese bei der oben geschilderten Berechnung berücksichtigt würden, ergäbe sich für die Herzinsuffizienz auch kein Unterschied zwischen Chlortalidon und dem Calciumantagonisten Amlodipin.

In der Diskussion über die Herzinsuffizienz als Endpunkt bei Interventionsstudien mit Antihypertensiva sollte nicht unberücksichtigt bleiben, dass Diuretika zu den Medikamenten der ersten Wahl bei der Therapie dieser Erkrankung gehören. Diese Pharmaka wirken der Entstehung von Ödemen entgegen. Ödeme sind andererseits ein wesentliches diagnostisches Kriterium für die Herzinsuffizienz. Es erscheint nicht geklärt, ob Diuretika beim Einsatz als Antihypertensiva über ihren blutdrucksenkenden Effekt hinaus die hochdruckbedingte Herzerkrankung beeinflussen oder lediglich das Manifestwerden eines Symptoms verzögern.

Im IQWiG-Vorbericht wird die terminale Niereninsuffizienz als Wirksamkeitskriterium verwendet. Bei Patienten mit essentieller Hypertonie entwickelt sich eine terminale Niereninsuffizienz in der Regel im Lauf von Jahrzehnten und wird daher bei der üblichen Studiendauer von etwa fünf Jahren in Interventionsstudien zur Hypertoniebehandlung nur selten beobachtet. Folgerichtig wird von den IQWiG-Autoren die Änderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) als valider Surrogatparameter betrachtet. Eine exakte Messung der GFR ist technisch aufwändig und daher bei Interventionsstudien mit großen Patientenzahlen nicht praktikabel. Die IQWiG-Autoren haben daher auch eine mittels der MDRD-Formel berechnete GFR als valide anerkannt. Rahman et al. (13) haben bei den Patienten von ALLHAT (4) mit Hilfe dieser Formel den Verlauf der GFR analysiert. Die Patienten wurden in Abhängigkeit von der GFR bei Eintritt in die Studie in drei Gruppen unterteilt. Das Ergebnis ist jedoch in allen drei Gruppen gleich. Nach einer Behandlungsdauer von vier Jahren war die GFR bei den mit Amlodipin behandelten Patienten um 4 – 6 ml/min höher als bei den Patienten der Chlortalidongruppe ($p < 0.001$). Dieser Unterschied ist bei dem langjährigen Verlauf einer hochdruckbedingten Nierenschädigung durchaus als relevant anzusehen und sollte bei Aussagen über die Wirksamkeit von Antihypertensiva berücksichtigt werden. Im Vorbericht fehlt eine Diskussion der Befunde bei Patienten mit stärker eingeschränkter Nierenfunktion, insbesondere bei Diabetikern. Diese Patienten gewinnen zunehmend Bedeutung in der Hochdrucktherapie.

Die Art der Auswahl der Studien ermöglicht den IQWiG-Autoren kaum Aussagen über die Therapiezufriedenheit der Patienten. In den Interventionsstudien zur Hypertoniebehandlung werden leichtere durch die Therapie verursachte Befindensstörungen nicht oder nur unvollständig erfasst. Derartige Nebeneffekte der Medikamente spielen jedoch in der täglichen Praxis eine große Rolle und sind häufige Ursache von Therapieabbrüchen. Die betreuenden Studienärzte möchten das Ausscheiden von Patienten aus den Studien vermeiden und motivieren die Patienten zum Durchhalten, oft mit dem Hinweis auf die zeitliche Begrenzung der Studie. Bei der Rekrutierung für die Studien wird meist besonderer Wert auf die bekannte Therapietreue der Patienten gelegt. In einigen Ländern, beispielsweise in den USA, ist die Teilnahme an Studien nicht selten die einzige Möglichkeit, eine gute ärztliche Betreuung und die erforderlichen Medikamente zu erhalten.

Im IQWiG-Vorbericht fehlt eine Berücksichtigung von Untersuchungen zur Therapietreue und insbesondere zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen bei der Behandlung von Hypertonikern in der täglichen Praxis. Relevante Daten über Therapieabbrüche liefert beispielsweise eine Publikation von Burke et al. (14), in der Rezepte von Allgemeinmedizinern in Großbritannien ausgewertet wurden. Einbezogen wurden 109.454 Patienten mit erstmals diagnostizierter Hypertonie. Das Risiko eines Therapieabbruchs war deutlich höher bei den Patienten, denen als Antihypertensivum ein Diuretikum oder ein Beta-Blocker verordnet wurde, als bei den mit einem Calciumantagonisten, einem ACE-Inhibitor oder einem AT1-Antagonisten behandelten Hypertonikern. Beunruhigend ist vor allem der große Anteil (44%) der Patienten, bei denen nach Therapieabbruch nicht mit einem anderen Antihypertensivum weiterbehandelt wurde, und die daher keinen Schutz vor Hochdruckkomplikationen hatten. Der hohe Prozentsatz nicht weiterbehandelter Patienten spricht gegen den möglichen Einwand, dass die Therapieabbrüche Folge von Werbestrategien seien. Hiergegen spricht auch die Tatsache, dass die Hochdrucktherapie beim weitaus größten Teil (42%) der Patienten mit einem Diuretikum begonnen wurde.

Schlussfolgerungen

Die Verfasser des IQWiG-Vorberichts kommen zu dem Schluss, dass Thiaziddiuretika und Chlortalidon die blutdrucksenkenden Wirkstoffe mit dem am besten belegten Nutzen sind. Diese Aussage steht im Widerspruch zu den Schlussfolgerungen internationaler Expertengruppen. Die Gründe für die Diskrepanzen liegen zum Teil in der eigenwilligen Auswahl von Studien durch die IQWiG-Autoren. Dadurch bleiben wesentliche Erkenntnisse aus großen Interventionsstudien bei Hypertonikern unberücksichtigt. Ein weiterer Grund für die Diskrepanzen sind die von den IQWiG-Autoren gewählten Wirksamkeitskriterien, die zum Teil an der täglichen Behandlungspraxis vorbeigehen. Hier sind Korrekturen und Ergänzungen des Vorberichts erforderlich. Schließlich fehlt im IQWiG-Vorbericht eine Erörterung der Aspekte Therapietreue und Therapieabbrüche. Für die Betreuung der Hochdruckkranken in Deutschland entstünde ein großer Schaden, wenn auf der Basis des IQWiG-Vorberichts gesundheitspolitische Entscheidungen getroffen würden.

Literatur

1. Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21:1011-1053
2. World Health Organisation/International Society of Hypertension. 2003 World Health Organisation (WHO) / International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J. Hypertens* 2003;21:1983-1992
3. 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. *JAMA* 2003;289:2560-2572
4. 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: 2981–2997
5. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-De Hoff RM, et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): a randomized controlled trial. *JAMA* 2003;290:2805-2816
6. Lithell H, Hansson L, Skogg I, et al. for the SCOPE Study Group. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE). Principal results of a randomised double-blind intervention trial. *J Hypertens* 2003; 21; 875–886.
7. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:895-906

8. Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular protection and blood pressure reduction: a meta-analysis. Lancet 2001;358:1305-1315
9. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. Lancet 2003; 362:1527-1535
10. Medical Research Council Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. Medical Research Council. Brit Med J 1985; 291:97-104
11. Davis BR, Cutler JA, Gordon DJ, et al. Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Am J Hypertens 1996;9:342-360
12. Davis BR, Piller LB, Cutler JA, et al. Role of diuretics in the prevention of heart failure. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Circulation 2006;113:2201-2210
13. Rahman M, Pressel S, Davis BR, et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic. A report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Arch Intern Med 2005;165:936-946
14. Burke TA, Sturkenboom MC, Lu S, et al. Discontinuation of antihypertensive drugs among newly diagnosed hypertensive patients in UK general practice. J Hypertens 2006;24:1193-1200 (siehe Anlage)

K. H. Rahm

4.2.15 Deutsche Hochdruckliga

Autoren:

Prof. Dr. Lars Christian Rump

Prof. Dr. Gerd Bönner

Adresse:

Medizinische Klinik I

Prof. Dr. med. Lars Christian Rump

Marienhospital

Hölkeskampring 40

44625 Herne

An das IQWIG

z. Hd. Professor Sawicki

Medizinische Klinik I
Schwerpunkte Nephrologie und Hypertonie
Direktor: Professor Dr. med. L. C. Rump
Hölkeskampring 40, 44625 Herne
Tel. 02323/499-1670 / 1
Fax. 02323/499-302
E-mail: christian.rump@ruhr-uni-bochum.de

Herne, den 20.03.07

A05-09: Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl

Stellungnahme: Nephroprotektive Effekte der Antihypertensiva

Einleitung

Der Bericht des IQWIG versäumt, wesentliche Studien zu berücksichtigen, die die nephroprotektiven Wirkungen der Antihypertensiva untersucht haben. Aus heutiger Sicht ist es nicht ausreichend, bei hypertensiven Patienten den Blutdruck zu normalisieren ohne die Nierenfunktion als Begleiterkrankung einzubeziehen. Die Behandlung der Hypertonie schließt zunehmend ältere Patienten und Diabetiker mit diabetischer Nephropathie (Albuminurie) ein. Die antihypertensive Therapie muss daher die Progression der Nierenfunktioneinschränkung aufhalten. Hier unterscheiden sich die Antihypertensiva. Prinzipiell haben große Studien gezeigt, dass Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems (RAS) - Angiotensin Converting Enzym (ACE) Hemmer und Angiotensin II-Rezeptorblocker (ARB) besser geeignet sind. In der nachfolgende Stellungnahme werde ich darlegen, warum es notwendig ist, Hemmstoffe des RAS bei hypertensiven Patienten mit Niereninsuffizienz als Therapie der ersten Wahl einzusetzen.

1. Folgende Studien wurden nicht berücksichtigt

1. Brenner et al. New Engl J Med (2001) 345 : 861 - 69
2. Lewis et al. New Engl J Med (2001) 345 : 851 – 60
3. Ruggenenti et al. New Engl J Med (2004) 351: 1941

4. De Zeeuw et al. Circulation (2004) 110 : 921-7
5. Parving et al. New Engl J Med (2001) 345 : 870 –8
6. Barnett et al. New Engl J Med (2004) 351 : 1952-61
7. Rahmann et al. Arch Intern Med (2005) 165: 936-946

2. Die Laufzeit der zitierten ALLHAT Studie ist zu kurz, um einen differentiellen Einfluss der Antihypertensiva auf die Progression von Nierenfunktioneinschränkungen (Dialysepflicht oder GFR-Abnahme von 50%) zu beobachten. Interessanterweise fand Rahmann et. al (7), dass in ALLHAT nach vier Jahren die GFR bei den mit Amlodipin behandelten Patienten um 4 – 6 ml/min höher war als bei den Patienten der Chlortalidongruppe ($p < 0.001$). Dieser Unterschied ist vor dem Hintergrund einer langjährigen Entwicklung einer Hypertonie assoziierten Niereninsuffizienz (Dialysepflichtigkeit) als bedeutsam zu betrachten.

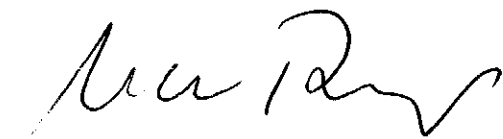
3. Nephroprotektion durch RAS-Hemmung

Der Begriff Nephroprotektion umfasst Reduktion einer erhöhten Proteinurie, Verhinderung einer Mikro- oder Makroalbuminurie, Prävention einer Konversion von Mikro- zu Makroalbuminurie und Verzögerung der Anstiegsgeschwindigkeit des Kreatinins. Die Blutdrucksenkung ist der wichtigste nephroprotektive Effekt der RAS-Hemmstoffe, ein additiver vom Blutdruck unabhängiger nephroprotektiver Effekt bei proteinurischen Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion wurde nachgewiesen (1,2). So war unter den ARB's Losartan und Irbesartan bei gleicher Blutdrucksenkung das Auftreten der primären kombinierten Endpunkte (Tod, Dialysepflichtigkeit und Verdopplung des Serumkreatinins) bei proteinurischen Typ II Diabetikern seltener als unter anderen Antihypertensiva. ACE-Hemmer scheinen ARB's bezüglich der Progressionverzögerung bei Typ II Diabetikern ebenbürtig zu sein (6). Parving und Mitarbeiter (5) konnten auch zeigen, dass die Dosis eine Rolle spielt. Bei Hypertonikern mit Niereninsuffizienz unter einer Therapie mit dem ARB Irbesartan (300 mg / Tag) wurde das Auftreten oder Fortschreiten einer Proteinurie signifikant häufiger verhindert wurde als mit Irbesartan (150 mg / Tag) bei annähernd identischer Blutdrucksenkung (zusätzliche Antihypertensiva waren erlaubt außer Calciumantagonisten und ACE-Hemmern). Die antiproteinurische Wirkung von ARB's ist nicht nur aus nephrologischer sondern auch aus kardiovaskulärer Sicht von

Bedeutung. Eine post-hoc Analyse der RENAAL-Studie hat gezeigt, dass das Ansprechen der Proteinurie auf eine Therapie mit Losartan (Reduktion > 30 % versus 0%) signifikant mit einer Reduktion kardiovaskulärer Endpunkte inklusive Herzinsuffizienz verbunden war (4). Das bedeutet in der Konsequenz, dass die Beeinflussung der Albuminurie ein therapeutisches kardioprotektives Ziel bei Patienten mit Niereninsuffizienz ist. Daher ist auch die Studie von Remuzzi et al. (3) von Bedeutung. Der ACE-Hemmer Trandolapril war dem Calciumantagonisten Verapamil und Placebo bei gleicher Blutdrucksenkung überlegen in Bezug auf die Prävention der Entstehung einer diabetischen Nephropathie bei Typ II Diabetikern (3).

Schlussfolgerungen: Wesentliche Aspekte der Behandlung von Hypertonikern mit begleitenden Nierenerkrankungen wurde im Vorbericht nicht berücksichtigt. ACE-Hemmer oder ARB sind Mittel 1. Wahl bei Hypertonikern mit Albuminurie oder Proteinurie, Hypertonikern mit eingeschränkter GFR und allen Hypertonikern mit Typ II Diabetes. Bei Hypertonikern ohne signifikante Nierenfunktionseinschränkung war in einer Studie (ALLHAT) der Calciumantagonist dem Diuretikum überlegen. Diese Befunde müssen in die Beurteilung des IQWiG einfließen. Die Verzögerung oder Verhinderung von dialysepflichtiger Niereninsuffizienz ist von essentieller Bedeutung für betroffene Patienten mit Nierenfunktionseinschränkungen

Herne, den 20.3. 2007



Prof. Dr. L.C. Rump

4.2.16 Deutsche Hochdruckliga

Autoren:

Prof. Dr. med. Heribert Schunkert

Prof. Dr. med. Gerd Bönner

Adresse:

Uniklinik Schleswig Holstein, Medizinische Klinik II

Prof. Dr. med. Heribert Schunkert

Ratzeburger Allee 160

23538 Lübeck

Stellungnahme zum Thema „Vorhofflimmern und Therapie des Bluthochdrucks“

Einleitung

In dem kürzlich durch das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) vorgestellten Vorbericht „Vergleichende Nutzbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppe als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie“ wurde nicht auf die Entstehung des Vorhofflimmerns unter antihypertensiver Therapie eingegangen, obwohl das Vorhofflimmern eine häufige und komplikationsträchtige Begleiterkrankung der essentiellen Hypertonie darstellt. So ist Vorhofflimmern in Assoziation mit dem Bluthochdruck als die Ursache in mehr als 15-20% aller cerebralen Insulte anzusehen [1].

Vorhofflimmern ist mit einer Prävalenz von 10% (bei Patienten >75 Jahre) die häufigste Herzrhythmusstörung. Ein Vorhofflimmern tritt meist auf dem Boden einer kardiovaskulären Erkrankung im mittleren und höheren Lebensalter auf. Als bedeutendste Ursache für die Entstehung von Vorhofflimmern ist aus epidemiologischer Sicht der arterielle Hypertonus zu nennen. Das relative Risiko für das Auftreten von chronischem Vorhofflimmern beträgt 1,9, wenn ein arterieller Hypertonus vorliegt, bei einer zusätzlich bestehenden hypertonieinduzierten linksventrikulären Hypertrophie steigt sogar das relative Risiko auf 3,0 an [2]. So findet sich in 60% aller Patienten mit Vorhofflimmern ein arterieller Hypertonus, in vielen Fällen in Kombination mit einer linksventrikulären Hypertrophie. Die linksventrikuläre Hypertrophie ist meist mit einer linksatrialen Vergrößerung assoziiert, welche wiederum die Entstehung und Chronifizierung von Vorhofflimmern begünstigt.[2,3]. In einer prospektiven Untersuchung an 2482 Hypertonikern mit

initialem Sinusrhythmus konnte in einem Beobachtungszeitraum von 16 Jahren neben dem Lebensalter nur die hypertoniebedingte linksventrikuläre Hypertrophie als Prädiktor für das Neuauftreten von Vorhofflimmern aufgezeigt werden.[3]

Durch Vorhofflimmern und seine v.a. cerebralemboischen Komplikationen kommt es ferner zu einer schwerwiegenden sozioökonomischen Belastung mit Ausgaben von etwa 13,5 Milliarden Euro pro Jahr allein für Europa. Die Tendenz ist aufgrund der hohen Prävalenz der arteriellen Hypertonie und der älter werdenden Gesellschaft steigend. So ist die Zahl von Krankenhausaufenthalten wegen Vorhofflimmerns seit Mitte der neunziger Jahre bis heute um etwa 2/3 angestiegen.[4,5]

Aus therapeutisch prophylaktischer Sicht ist bei Patienten mit arterieller Hypertonie die Verhinderung von Vorhofflimmern und damit die potentielle Verhinderung von cerebralen Insulten von herausragendem klinischen Interesse. Bedenkt man, dass ein Großteil aller Fälle von Vorhofflimmern dem arteriellen Hypertonus angeschuldet werden müssen, wird die differentialtherapeutische Bedeutung bei einer variablen Inzidenz von Vorhofflimmern unter den verschiedenen Wirkstoffklassen der Bluthochdrucktherapie evident.

Bewertung einer im Vorbericht eingeschlossenen Studie

Obwohl die IQWiG-Bewertung die LIFE Studie einbezogen hat (Referenz 9 des Vorberichtes der IQWiG), welche den Angiotensin-II (AT-II)-Antagonisten Losartan mit dem Betarezeptor-Blocker Atenolol verglich, muss darauf hingewiesen werden, dass wesentliche Ergebnisse dieser Studie nicht in die Schlussfolgerung des IQWiGs einbezogen wurden. Somit sind wiederholt demonstrierte und in der LIFE Studie eindrücklich bestätigte Vorteile der Substanzklasse der AT-II-Antagonisten zur Prävention von Vorhofflimmern bei Patienten mit arterieller Hypertonie unberücksichtigt geblieben. So konnte in der LIFE-Studie gezeigt werden, dass bei

equipotenter Blutdrucksenkung der AT-II-Antagonist Losartan gegenüber dem Betarezeptor-Blocker Atenolol das Neuauftreten von Vorhofflimmern signifikant um 33% reduzieren kann.[6] Parallel hierzu wurde die Inzidenz cerebraler Insulte ebenfalls signifikant um 25% vermindert. Die Reduktion des Risikos für Vorhofflimmern durch AT-II-Antagonisten war innerhalb von 5 Jahren absolut bei 1,8% (Neuaufreten von Vorhofflimmern unter Losartan 3,5% vs. Atenolol 5,3%). Rechnet man diese absolute Risikoreduktion auf die Gesamtheit der Hypertoniker hoch, ließen sich somit in Deutschland innerhalb von 5 Jahren unter Angiotensin-II-Blockade gegenüber Beta-Blockade bei etwa 300.000 Patienten Vorhofflimmern und das damit assoziierte erhöhte Schlaganfallrisiko vermeiden. In der LIFE Studie konnte zudem in der Gruppe der mit Losartan behandelten Patienten das Risiko für kardiovaskuläre Endpunkte – u.a. Schlaganfälle - signifikant gesenkt werden und das Risiko für einen Schlaganfall in der Patientengruppe mit neuauftretendem Vorhofflimmern sogar halbiert werden.

Zusätzliche, im Vorbericht nicht erwähnte Studien

Die protektive Wirkung einer Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) hinsichtlich des Neuauftretens von Vorhofflimmern ist bereits in weiteren randomisierten klinischen Studien beschrieben worden und in einer Vielzahl experimenteller Untersuchungen bestätigt worden. So wurde das theapeutische Prinzip der Inhibition des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) Gegenstand zahlreicher Übersichtsartikel, sodass diesbezüglich von einem allgemeinen state-of-the-art Kenntnisstand ausgegangen werden kann.[7,8,9,13,14] Bei großen Kollektiven von Postinfarktpatienten konnte eindrucksvoll eine Risikoreduktion von 55% für die Entwicklung von Vorhofflimmern durch den ACE-Hemmer Trandolapril belegt werden (TRACE-Studie; 1577 Patienten; 23%

Hypertoniker) (Trandolapril 2,8% vs. Placebo 5,3%).[7] Bei dem Patientenkollektiv der ValHeFT-Studie, in welchem alle Patienten mit ACE-Hemmern vorbehandelt waren, konnte durch den Angiotensin-II-Antagonist Valsartan eine zusätzliche Reduktion von neuauftretendem Vorhofflimmern aufgezeigt werden. In einem Kollektiv von 4395 Patienten betrug die Inzidenz von neuauftretendem Vorhofflimmern unter dem Angiotensin-II-Antagonisten Valsartan 5,3% gegenüber 7,9% in der Placebogruppe (35% Risikoreduktion). Beide Patientengruppen wurden zu über 85% zusätzlich mit Diuretika behandelt.[8] Die protektive Wirkung der Blockade des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS) hinsichtlich des Neuauftretens von Vorhofflimmern konnte ebenfalls bei 374 Patienten mit Herzinsuffizienz in der SOLVD-Studie (20% Hypertoniker) beschrieben werden. Hier betrug die Inzidenz von neuauftretendem Vorhofflimmern 24% in der Placebogruppe und nur 5,4% in der ACE-Hemmer-Gruppe – hier ist im Besonderen zu erwähnen, dass in beiden Behandlungsgruppen mehr als 45% der Patienten zusätzlich Diuretika erhielten.[9] Ferner konnte an einem Kollektiv von 107 Patienten (30% Hypertoniker) gezeigt werden, dass eine Kardioversion von Vorhofflimmern unter medikamentöser RAAS-Blockade signifikant häufiger gelingt.[10] Des Weiteren konnte an einem Kollektiv von 196 Patienten (17% Hypertoniker) demonstriert werden, dass sich der Langzeiterfolg nach einer Ablationstherapie von Vorhofflattern unter medikamentösen RAAS-Inhibition deutlich verbessert.[11] Nach erfolgter medikamentöser Kardioversion von Vorhofflimmern ist eine Rezidivprophylaxe mit der Kombination von dem Angiotensin-II-Antagonisten Irbesartan und Amiodaron hinsichtlich der Dauer des aufrechterhaltenen Sinusrhythmus signifikant wirksamer war als eine Amiodaron-Monotherapie. In einem Kollektiv von 159 Patienten (42% Hypertoniker) waren nach 254 Tagen Nachbeobachtungszeit hatten nur 20% der Patienten unter Irbesartan/Amiodaron-Kombination ein Vorhofflimmerrezidiv, wohingegen 54% in der

Amiodaron-Monotherapiegruppe ein Rezidiv erlitten.[12] Auch Hypertoniker mit intermittierendem Vorhofflimmern profitieren von der kombinierten Gabe von Angiotensin-II-Antagonisten (Losartan) und Amiodaron hinsichtlich Vorhofflimmerrezidiven signifikant mehr als von der Kombination Amlodipin und Amiodaron. So konnten bei 213 Hypertonikern mit paroxysmale Vorhofflimmern innerhalb von einem Jahr unter Losartan nur eine Vorhofflimmerrezidivrate von 13% gegenüber 39% in der Amlodipingruppe beobachtet werden.[13] Eine kürzlich publizierte Metaanalyse zeigte eindeutige Vorteile für mit Angiotensin-II-Antagonisten behandelte Patienten bei einer um etwa 50% Reduktion der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Vorhofflimmern.[14]

Anmerkungen zur projektbezogenen Methodik

Die zur antihypertensiven Behandlung vom IQWiG empfohlenen Diuretika konnten in keiner Studie eine Reduktion des Neuauftretens von Vorhofflimmern belegen. Dass bezüglich der Reduktion dieser Endpunkte die Datenlage keinesfalls heterogen ist – wie es das IQWiG in seinem Vorbericht formuliert - sondern konsistent eine Überlegenheit von ACE-Inhibitoren und AT-II-Antagonisten nachweist [6,7,8,9,10,11,12,13,14] ist in dieser Stellungnahme ausdrücklich zu betonen. Die fehlende Empfehlung des IQWiG zur antihypertensiven Therapie mit ACE-Inhibitoren und AT-II Antagonisten zur Prophylaxe des Vorhofflimmerns und damit die Senkung des Schlaganfallrisikos mit fehlenden vergleichenden Studien mit Diuretika zu begründen ist in höchstem Maße zweifelhaft. So zeigt die im IQWiG-Vorbericht erwähnte LIFE-Studie einen hochsignifikanten Vorteil, der sich vielfach in ähnlich gelagerten Studien wiederfindet., die auch Diuretika mit einbeziehen. Die Evidenz, dass durch Inhibition des RAAS das Risiko der Entstehung eines Vorhofflimmerns

gesenkt werden kann, ist in der Tat wesentlich stärker, als die zentrale Schlussfolgerung des IQWiG-Vorberichtes selbst.

Die Deutsche Hochdruckliga fordert den Vorbericht des IQWiG signifikant zu überarbeiten und vor allem die verfügbaren Evidenzen hinsichtlich der Verhinderung von Vorhofflimmern in der antihypertensiven Therapie zu berücksichtigen. In diesem Zusammenhang sollen vor allem Komplikationen und Folgeschäden des Vorhofflimmerns (Hospitalisationen, Schlaganfälle) in eine ökonomische Analyse einfließen, und somit die Gesamttherapiekosten – und nicht ausschließlich die Kosten des Präparates – aufgezeigt werden.

Referenzen:

[1] Rockson SG, Albers GW. Comparing the guidelines: Antikoagulation therapy to optimize stroke prevention in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 929-935

[2] Kannel WB et al. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: The Framingham Study. *New Engl J Med* 1982; 306: 1018-1022

[3] Verdecchia et al. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension* 2003; 41: 218-223

[4] Kannel et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82: 2-9

[5] Fuster V et al.: ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation). *J Am Coll Cardiol* 2006; 48: 149–246

[6] Wachtell et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45: 712-719

[7] Maggioni et al. Valsartan reduces the incidence of atrial fibrillation in patients with heart failure: results from the Valsartan Heart Failure Trial (ValHeFT). *Am Heart J* 2005; 149: 548-557

[8] Pedersen OD, et al. Trandolapril reduces the incidence of atrial fibrillation after acute myocardial infarction in patients with left ventricular dysfunction. *Circulation* 1999; 100: 376-380

[9] Vermes et al. Enalapril decreases the incidence of atrial fibrillation in patients with left ventricular dysfunction: insights from the Studies of Left Ventricular Dysfunction (SOLVD) trials. *Circulation* 2003; 107: 2926-2931

[10] Van Noord T, et al. Pretreatment with ACE-Inhibitors improves acute outcome of electrical cardioversion in patients with persistent atrial fibrillation. *BMC Cardiovasc Disord* 2005; 5: 3

[11] Anne W, et al. Atrial fibrillation after radiofrequency ablation of atrial flutter: preventive effect of angiotensin converting enzyme inhibitors, angiotensin II receptor blockers, and diuretics. *Heart* 2004; 90: 1025-1030

[12] Madrid AH et al. Use of Irbesartan to maintain sinus rhythm in patients with long-lasting persistent atrial fibrillation. *Circulation* 2002; 106: 331

[13] Fogari R, et al. Losartan and prevention of atrial fibrillation in hypertensive patients. *J Cardiovasc Pharmacol* 2006; 47: 46-50

[14] Kalus JS, et al. The impact of suppressing the renin-angiotensin system on atrial fibrillation. *J Clin Pharmacol* 2006; 46: 21-28

In dieser Stellungnahme zitierte relevante Studien, welche nicht im Vorbericht genannt wurden:

Studie	Referenz	Untersuchte Medikation	Patientenkollektiv	Patienten	Inzidenz Vorhofflimmern
LIFE	[6]	Losartan vs. Atenolol	Hypertonus und LVH	9193	3,5% vs. 5,3%
TRACE	[8]	Trandolapril vs. Placebo	CHF (23% art. HPT)	1577	2,8% vs. 5,3%
ValHeFT	[7]	Valsartan vs. Placebo	CHF (85% Diuretika; 92% ACE-H.)	4395	5,3% vs. 7,9%
SOLVD	[9]	Enalapril vs. Placebo	CHF (24% art. HPT; 45% Diuretika)	374	5,4% vs. 24%
Madrid <i>et al.</i>	[12]	Irbesartan vs. Placebo	post CV (42% art. HPT)	159	20% vs. 54%
Fogari <i>et al.</i>	[13]	Losartan vs. Amlodipin	Hypertonus post CV	213	13% vs. 39%

LVH = linksventrikuläre Hypertrophie; CHF = Myokardinsuffizienz; art. HPT = arterielle Hypertonie; ACE-H.= ACE-Hemmer; post CV = nach Kardioversion

4.2.17 Deutsche Krankenhaus Gesellschaft

Autoren:

Joachim Manz

Adresse:

Joachim Manz

Am Eichenhain 108-110

13465 Berlin

20.03.2007

Stellungnahme A05-09

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

1.) Im Vorbericht fehlende Originalstudien

Der Vorbericht ignoriert eine Reihe von wesentlichen Gesichtspunkten der aktuellen Fachliteratur, oder er interpretiert sie offenkundig falsch. Dementsprechend kommt der Vorbericht auch zu völlig anderen Schlussfolgerungen als z.B. die NICE-Clinical Guideline 18 aus dem Jahre 2006. Das betrifft u.a.

- **ethnische Zugehörigkeit** (im Vorbericht ist die Rede von Schwarzen und Nicht-Schwarzen),
- **Altersabhängigkeit**,
- **isolierte systolische Hypertonie (ISH)**, wie sie häufig bei älteren Menschen auftritt und
- **Diabetogenität**.

Wegen der Nichtberücksichtigung von ethnischer Zugehörigkeit und Alter werden im Vorbericht unzulässige Verallgemeinerungen formuliert, die anerkannte medizinische Tatsachen auf den Kopf stellen und den unkundigen Leser in die Irre führen.

2.) Anmerkungen zu Bewertung von Originalstudien im Vorbericht

Diese Fehlinterpretation basiert auf einer unkritischen und unkundigen Beurteilung der 1994 gestarteten ALLHAT Studie (Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack). In ALLHAT wurden der Kalziumantagonist Amlodipin und der ACE-Hemmer Lisinopril mit dem Alphablocker Doxazosin (2000 abgebrochen) und dem Thiazid-Diuretikum Chlorthalidon verglichen. Bei Nichterreichen der Zielblutdruckwerte konnte mit Clonidin, Reserpin oder Atenolol und in der dritten Stufe mit Hydralazin unverblindet kombiniert werden.

Initial hatten in ALLHAT knapp 40 % der Studienteilnehmer einen Diabetes, wobei das absolute Risiko, im Beobachtungszeitraum einen Diabetes neu zu manifestieren, mit dem Diuretikum höher war, als mit dem ACE-Hemmer (s.u. „Diabetogenität“).

Im Gesamtkollektiv trat im Hinblick auf den primären kombinierten Endpunkt „tödlicher und nicht-tödlicher Myokardinfarkt“ kein Unterschied zwischen Chlorthalidon, Lisinopril und Amlodipin auf. In dieses Ergebnis gehen allerdings methodische Probleme mit ethnischer Zugehörigkeit und Zielblutdruck ein, die erwähnt und berücksichtigt werden müssen.

So lag der erreichte Zielblutdruck insgesamt bei 135/75 mmHg mit allerdings erheblichen substanzspezifischen Unterschieden. 38 % der Teilnehmer waren Nichtweisse, deren Blutdruck bekanntlich schlecht auf ACE-Hemmer, aber gut auf Diuretika reagiert. In der Subgruppe der Nichtweissen lag der erreichte systolische Blutdruck mit Lisinopril um 3-4 mmHg höher, als mit Chlorthalidon. Auch im Gesamtkollektiv waren die Blutdruckwerte mit Amlodipin- und Lisinopril signifikant höher, als mit Chlorthalidon.

Der Vorbericht zieht also Schlussfolgerungen auf der Basis von unterschiedlichen erreichten Blutdruckwerten.

Die ausführliche Diskussion der **Diabetogenität** von Seite 168 bis Seite 178 geht vollständig am eigentlichen Problem vorbei. Der Vorbericht suggeriert, dass eine Hyperglykämie bzw.

ein manifester Diabetes, der sich unter der antihypertensiven Therapie mit den Diuretikum Chlorthalidon entwickelt, nicht mit einer erhöhten makrovaskulären (=atherosklerotischen) Ereignisrate einhergehe. Hierzu ist zu sagen, dass mikrovaskuläre Diabetes-Komplikationen wesentlich stärker vom Ausmass und der Dauer der Hyperglykämie abhängen, als makrovaskuläre, von denen hier die Rede ist.

Eine Differenzierung zwischen einer anerkanntermaßen gefäßschädigenden Blutzuckererhöhung und der angeblich weniger oder nicht gefäßschädigenden iatrogenen Blutzuckererhöhung durch Thiazid-Diuretika wird mit einem angeblich diuretikaspezifischen Zellmembraneffekt oder einem kaliumvermittelten Effekt auf die Sekretionsleistung der Betazelle oder gar mit der gefäßerweiternden Wirkung der Thiazide begründet. Als Belege (Zitate 71 bis 73) werden experimentelle Daten aus den Jahren 1966 bis 1998 vorgelegt (Seite 169, 2. Absatz).

Diese Argumentation ist rein hypothetisch und nicht akzeptabel.

Im Weiteren wird behauptet, dass zwischen der Neuentwicklung eines Diabetes und der antihypertensiven Therapie mit Diuretika und dem kardiovaskulären Risiko in mehreren großen kontrollierten Interventions- und Beobachtungsstudien keine Assoziation vorliegt. Die angeführten Zitate Nr. 17, 78 und 79 der Literaturliste stützen diese Behauptung nicht. So ist das Zitat Nr. 17 die NICE Clinical Guideline – auf welche Stelle der 94-seitigen Guideline sich der Vorbericht hier bezieht, ist nicht klar. Zitat Nr. 79 ist eine Beobachtungsstudie, die zeigt, dass das Merkmal „gestörte Glucosetoleranz (IGT)“ ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität und für Gesamtmortalität darstellt, und zwar unabhängig davon, ob daraus ein manifester Diabetes wird oder nicht. Von antihypertensiver Therapie ist in dieser Studie überhaupt nicht die Rede. Zitat Nr. 78 bezieht sich auf die SHEP-Studie, in der doppelblind und placebokontrolliert über 14,5 Jahre eine Patientengruppe im mittleren Alter von 71,6 Jahren und **isolierter systolischer Hypertonie (ISH)** auch dann ein geringeres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse (verglichen mit der Placebogruppe) aufweist, wenn sich unter der antihypertensiven Therapie ein Diabetes entwickelt.

Die Schlussfolgerung zu den SHEP-Daten darf aber nicht lauten, dass iatrogene Hyperglykämie oder iatrogen Diabetes nicht gefäßtoxisch sei. Vielmehr senkt die offenkundig erfolgreiche Blutdruckbehandlung (systolischer Blutdruck - 12 mmHg) das kardiovaskuläre Risiko bei alten Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie stärker, als der Diabetes oder die Hyperglykämie dieses Risiko im gleichen Zeitraum erhöht.

Eine ähnliche Tatsachenverdrehung findet sich auf Seite 170 am Ende des dritten Absatzes. Hier heißt es:

„in der Lisinopril-Gruppe (ALLHAT-Studie) war trotz der geringsten Diabetesmanifestation auch die Herzinsuffizienzrate bei neu diagnostizierten Diabetes Patienten statistisch signifikant höher...“.

Die Patienten in der ALLHAT-Lisinopril-Gruppe waren wie oben ausgeführt nicht ausreichend antihypertensiv behandelt. Während der Zusammenhang zwischen fehlender Blutdrucksenkung und Herzinsuffizienz evident ist, steht der Zusammenhang zwischen frischer Diabetesmanifestation und Herzinsuffizienz überhaupt nicht zur Diskussion.

Im vorletzten Absatz auf Seite 170 findet sich eine völlig unzulässige Hypothese:

„Es kann daher für diese Studie angenommen werden, dass aufgrund der publizierten Post-hoc-Auswertung der ALLHAT-Studie“ ... „die erhöhte Diabetesmanifestation unter Diuretika nicht direkt mit einer Zunahme schwerer kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert ist“.

Weder die ALLHAT-Originaldaten, noch die Post-hoc-Auswertung rechtfertigen die Schlussfolgerung, dass *„die Entwicklung eines Diabetes unter einer Diuretikatherapie nicht zu einer Zunahme des Risikos für kardiovaskuläre Komplikationen führt“.*

Es gibt keinerlei Hinweise dafür, *„dass eine iatrogene Hyperglykämie oder eine iatrogen herbeigeführte Diabetesmanifestation im Rahmen einer Diuretikabehandlung weniger*

Langzeiteffekte auf die Gesundheit haben, als von solchen Wirkstoffen unabhängige Blutzuckererhöhungen“ (Seite 168, letzter Absatz).

Hier wird die Beweislast zu Lasten des Patienten in unzulässiger Weise umgedreht.

Die **UKPDS** (United Kingdom Prospective Diabetes Study) mit ihrem nachträglich gestarteten Teilprojekt **HDS** (Hypertension in Diabetes Study) gilt gemeinhin als Beleg dafür, dass eine *straffe* Blutdruckeinstellung dem hypertensiven Typ-2-Diabetespriente nützt und dass ACE-Hemmer und Betablocker im Hinblick auf die Verhinderung von Komplikationen bei straffer Einstellung gleichwertig seien (UKPDS 39; 1998).

UKPDS/HDS hat zwischen 1987 und 1996 an 1.148 Patienten mit Typ-2-Diabetes und Hypertonie eine „*straffe*“ und eine „*weniger straffe*“ Blutdruckeinstellung im Hinblick auf klinische Endpunkte verglichen. Mit „*weniger straff*“ (*less tight control*) war zunächst ein Therapieziel von < 200/105 mmHg definiert, was im Jahre 1989 in < 180/105 mmHg abgemildert wurde.

In Tabelle 4 (S.38 des Vorberichts) werden nur die Einschlusskriterien $\geq 160/90$ mmHg genannt, was ein schiefes Bild ergibt.

3.) Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

4.2.18 Deutscher Diabetiker Bund

Autoren:

Manfred Wölfert

Prof. Dr. Hermann Lilienfeld-Toal

Adresse:

Deutscher Diabetiker Bund

Manfred Wölfert

Goethestraße 27

34119 Kassel

DEUTSCHER DIABETIKER BUND

Deutscher Diabetiker Bund • Goethestraße 27 • 34119 Kassel, Tel.: 05 61 – 70 34 77-0, Fax: 05 61 – 70 34 77-1

Prof. Dr. med. P. Sawicki
Inst. f. Qualität u. Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27

EINGEGANGEN 23. März 2007

51105 Köln

21.03.07

Stellungnahme des Deutschen Diabetiker Bundes (Bundesverband) zum Vorbericht „Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffe als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie“

Sehr geehrter Herr Prof. Sawicki,

hiermit möchte ich im Namen des Deutschen Diabetiker Bundes unsere Stellungnahme zu Ihrem Vorbericht über die Behandlung der Hypertonie abgeben.

Wie bereits in unserem Beschwerdeschreiben vom 07.03.2007 vorgebracht, sehen wir es als fehlerhaft an, dass sowohl die Patientenvertretereinbindung, als auch die wissenschaftliche Berücksichtigung von Patienten-Compliance bei Ihrer Untersuchung zum o.g. Thema fehlt.

- Dass gerade der Compliance der Patienten eine zentrale Bedeutung bei der Behandlung von Gesundheitsstörungen (wie der des Hypertonus...), die ohne spezielle Symptome für den Betroffenen einhergehen, zukommt, ist gewissermaßen „Usus“ in der Medizin. Nach unserer Auffassung ein unverzichtbarer und grundlegender medizinischer Aspekt, dessen Berücksichtigung wir in Ihrem Vorbericht als durchaus empfehlenswert erachten.

- Hinsichtlich der angewandten Auswahlkriterien sind uns folgende methodische Unstimmigkeiten aufgefallen:

a) Bei der Studie Levis et All New England, Journal of Medicine 2001 3, 4, 5 851 – 860 wurde als Begründung für die entfallende Berücksichtigung angeführt, dass bei den Patienten angeblich keine dauerhafte erhöhten Blutdruckwerte beschrieben wurden.

→ **Tatsächlich lagen aber bei den untersuchten Patienten, die in der Publikation mitgeteilten Blutdruckwerte alle im hypertonen Bereich.**

b) Für eine wissenschaftlich aussagekräftige Vorgehensweise spricht, dass bei Patientengruppen das eine oder das andere Präparat verabreicht wird (im vorliegenden Fall ACE-Hemmer oder Diuretika) – bei der intensiv diskutierten ALLHAT-Studie gibt es aber Patientengruppen, **die beide Präparate verabreicht bekommen hatten.**

Deutscher Diabetiker Bund e.V.

Vorstand: Bundesvorsitzender: Dipl.-Betriebswirt Manfred Wölfert
Stellv. Bundesvorsitzende: Gabriele Buchholz • Dr. med. Hermann Finck
Bundesschatzmeister: Martin Lange • Bundesjugendreferent: n.n.

BundeseGeschäftsstelle: Goethestr. 27 • 34119 Kassel • Telefon 05 61 – 7 03 47 70 • Telefax 05 61 – 7 03 47 71

E-Mail: info@diabetikerbund.de • Internet: www.diabetikerbund.de

Bankverbindung: Bank für Sozialwirtschaft, Essen • Kto.-Nr.: 7 219 500 • BLZ 370 205 00

- 175 -

▲

DEUTSCHER DIABETIKER BUND

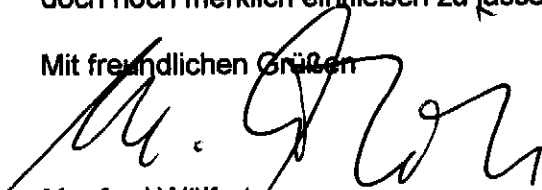
Wir verstehen daher nicht wieso bei dieser Studie nicht ebenso konsequent eine Aussonderung aus den zu berücksichtigenden wissenschaftlichen Unterlagen erfolgte und man sich im Gegenteil sogar im Ergebnis auch noch darauf beruft, dass es in Bezug auf die Folgeschäden in der o.g. Studie zu keinem Unterschied zwischen denen, die einen Diabetes bekommen und denen die keinen Diabetes bekommen, gekommen ist.

Es ist methodisch ebenso beachtenswert, dass die ALLHAT-Studie mit ihren Beobachtungen, die sich über einen Zeitraum von zwei Jahren erstrecken, für ausreichend befunden wird, um Studien, die einen wesentlich längeren Zeitraum umfassen (z.B.: *Cho, e et all: J Am Coll Cardiol, 2002 40 (5) 954 – 960**) aus der Berücksichtigung des Vorberichtes zu verdrängen.

* Erstaunlicherweise verzeichnet diese unberücksichtigte Studie durchaus eine Zunahme von kardiovaskulären Ereignissen bei Patienten, die unter der Anwendung von Diuretika einen Diabetes entwickelten oder bei denen sich der Diabetes verschlechterte.

Angesichts der großen Bedeutung der Bluthochdruckbehandlung, gerade auch bei Menschen mit Diabetes, bitten wir daher die benannten Aspekte bei der nächsten Überarbeitung doch noch merklich einfließen zu lassen.

Mit freundlichen Grüßen



Manfred Wölfert
Bundesvorsitzender
Deutscher Diabetiker Bund

4.2.19 Merck Pharma

Autoren:

Dr. Ulrike Osowski

Thilo Hohenberger

Dr. Patritica Verkenne

Adresse:

Merck Pharma GmbH

GP/ÖA

Dr. Ulrike Osowski

Alsfelder Straße 17

64289 Darmstadt

1. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik

In die Nutzenbewertung wurde ein Wirkstoff – Trichlormethiazid – eingeschlossen, der seit 26.07.2003 als Monosubstanz nicht mehr verkehrsfähig ist und der seit 03.03.2005 als Bestandteil eines Kombinationspräparats offiziell aus dem Handel genommen wurde. Damit muss die NICS-EH aus den Analysen ausgeschlossen werden. Zur Lebensqualität liegen somit nur noch die Daten des Vergleichs ACE-Hemmer vs. Betablocker vor.

A. Öffentlichkeit, Transparenz

Die Erstellung des Vorberichts erfolgte ohne die transparente Einbeziehung der Öffentlichkeit, obwohl dies im GKV-WSG für noch nicht abgeschlossene Verfahren bereits auf der Ebene der Berichtsplanerstellung gefordert wird. Daher ist eine Überarbeitung des Verfahrens erforderlich, falls der Abschlussbericht nicht bis zum Inkrafttreten des GKV-WSG publiziert werden sollte.

Der Eindruck einer fehlenden Transparenz wird durch die Wahl der Ein-/Ausschlusskriterien sowie durch Amendment 1 des Berichtsplans vermittelt. Die gewählten Ein-/und Ausschlusskriterien weichen von international gängigen Kriterien, z.B. NICE^{1,2} 2004/2006 ab. Dies führt zur Nichtberücksichtigung relevanter Studien, z.B. PHYLLIS³ bzw. ANBP2⁴ und damit zu einer Verzerrung der Ergebnisse. Anfragen bei den Herstellern der bewerteten Antihypertensiva zu weiteren klinischen Daten erfolgten nicht.

Der publizierte Vorbericht hat keinerlei rechtlich verbindliche Wirkung auf das Ordnungsverhalten der Vertragsärzte. Die Inhalte stehen noch unter Prüfungsvorbehalt. Trotzdem waren die Inhalte parallel zu der Publikation des Vorberichts auf der Homepage des IQWiG am 21.02.2007 bereits der Zeitschrift „Stern“ (Online am 21.02.2007) vertraut.

B. Gleichrangigkeit aller Parameter

Bereits die Aufgabenstellung durch den G-BA lässt Fragen offen. Diese werden in der Ausgestaltung der Aufgabenstellung durch das IQWiG nicht beantwortet:

1. Definition des Mittels der ersten Wahl
 - a. als Ersttherapie
 - b. als Basis der gesamten antihypertensiven Therapie
2. Definition des Patientenkollektivs nach
 - a. Alter
 - b. Schweregrad der Hypertonie bei Diagnosestellung
 - c. weiteren Risikofaktoren, Begleiterkrankungen
 - d. Vorbehandlung

In die vorliegende Nutzenbewertung gehen insgesamt 16 Studien mit 23 Wirkstoffen ein. Zur Bewertung von 8 Therapiezielen werden 40 in den Studien berichtete Zielgrößen zusammengefasst (vgl. Vorbericht Tab. 1). Aufgrund der engen Studienselektion liegen nicht für alle Therapieziele Daten vor. Dadurch wird nicht das gesamte Kollektiv der Hypertoniker erfasst. Auch auf weitere präspezifizierte Analysen musste aufgrund der engen Ein-/Ausschlusskriterien für die Studien verzichtet werden. Dies schränkt die Aussagefähigkeit der vorliegenden Nutzenbewertung ein. Konsequenterweise müssten die gewählten Ein-/Ausschlusskriterien der Nutzenbewertung so modifiziert werden, dass entsprechend mehr relevante Studien/Daten berücksichtigt werden können oder es muss deutlich herausgestellt werden, dass die erfolgte Nutzenbewertung nur auf den Punkt Gesamtmortalität fokussiert.

Der Vergleich zwischen den verschiedenen Wirkstoffklassen beruht bei einzelnen Parametern häufig nur auf einer Studie. Somit werden Einzelwirkstoffe als Repräsentanten einer Wirkstoffklasse herangezogen, unabhängig von ihrer therapeutischen Relevanz. Darüber hinaus wurde in den verschiedenen Wirkstoffklassen nicht die gleiche Blutdrucksenkung erreicht, so dass die beobachteten Substanzklassenunterschiede auf eine unterschiedliche Blutdrucksenkung zurückzuführen sein könnten. Denn bisher konnte nicht nachgewiesen werden, dass, gleiche Blutdrucksenkung vorausgesetzt, Substanzklassen-spezifisch Effekte auf Morbidität und Mortalität zu erwarten sind.⁵

Die geforderten patientenrelevanten Endpunkte werden in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht dargestellt. Der Patient erwartet von der Hypertonietherapie selbstverständlich neben einer effektiven Blutdruckreduktion, eine Reduktion von Morbidität und Mortalität z.B. Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Schlaganfall. Der Patient erwartet, dass eine Therapie mehr nützt als schadet und das prädefinierte Therapieziel der Blutdrucksenkung erreicht wird. Dies wird durch das Zulassungsverfahren beim BfArM gesichert. Für den Patienten unmittelbar fühl- und erlebbar sind unerwünschte Arzneimittelwirkungen, gesundheitsbezogene Lebensqualität sowie Therapiezufriedenheit und vermiedene Krankenhausaufenthalte. Die vorliegende Nutzenbewertung soll darlegen, welche Therapie der (nicht präzisierten) ersten Wahl „nutzt“ dem (nicht näher beschriebenen) Hypertoniker am meisten. Von daher wurden zu Recht placebo-kontrollierte Studien aus der Analyse ausgeschlossen. Allerdings bleibt der Vorbericht durch die hierdurch begründeten engen Studienauswahlkriterien die entsprechende Antwort der Öffentlichkeit und damit dem Patienten schuldig.

2. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien

Zusätzliche im Vorbericht nicht berücksichtigte, relevante Studien

Keine unter Anwendung der im Berichtsplan definierten Ein-/Ausschlusskriterien.

Interpretation im Vorbericht eingeschlossener Studien

Für die Nutzenbewertung wurden die Daten von insgesamt über 91.000 Patienten aus 16 Studien herangezogen, eine im Vergleich zu anderen Metaanalysen geringe Patienten- und Studienzahl. Mehr als 36 % der Daten stammen aus einer Studie (ALLHAT), nahezu 63 % der Daten aus nur 3 Studien (ALLHAT, LIFE und VALUE). **Fünf Substanzen** (darunter zwei Angiotensin-II-Antagonisten) werden meist stellvertretend für **vier Wirkstoffklassen** herangezogen.

Die Nutzenbewertung einzelner Wirkstoffklassen beruht für bestimmte Therapieziele z.T. nur auf einer Studie. Aufgrund ihrer Größe beträgt das Gewicht von ALLHAT in den Meta-Analysen ca. 80 – 98 % und unterdrückt so anders gerichtete Ergebnisse.

Für die Nutzenbewertung der Betablocker wird ca. 1/3 der Evidenz von einer Substanz (Propranolol) beigetragen, deren pharmakologische Eigenschaften als unselektiver Betablocker gegen ihre routinemäßige Anwendung in der Hypertonie-Therapie sprechen. Die Daten zur Nutzenbewertung der Diuretika stammen zu ca. 60 % von Chlorthalidon, die der Betablocker zu ca. 54 % von Atenolol, die der ACE-Hemmer zu ca. 83 % von Lisinopril, die der Angiotensin-II-Antagonisten zu ca. 59 % von Valsartan sowie die der Kalziumantagonisten zu ca. 66 % von Amlodipin. Dies führt zu einem Ungleichgewicht bei der Nutzenbewertung und lässt naturgemäß keine differenzierte Betrachtung innerhalb der einzelnen Wirkstoffklassen zu. Die Meta-Analyse von Lindholm⁶ weist durchaus auf Unterschiede innerhalb der „klassischen“ Wirkstoffklassen hin.

Die Inzidenz der betrachteten Therapieziele, u.a. Gesamtmortalität, Insult, Herzinsuffizienz, variiert in den analysierten Studien von 0 – 19 %. Somit repräsentieren diese Studien unterschiedliche Risikokollektive von Hypertonikern. Sind Studien mit so unterschiedlichen Inzidenzen und unterschiedlichen Risikofaktoren, Begleiterkrankungen in der Lage, allgemeingültige Aussagen zum Nutzen einer Therapie zu machen?⁷

Die älteren Wirkstoffklassen, Diuretika und Betablocker, wurden in die Therapie der Hypertonie eingeführt, als aktiv-kontrollierte Mega-Studien, wie LIFE und VALUE, noch nicht Usus und plazebo-kontrollierte Outcome-Studien auch in der Hypertonie-Therapie noch State-of-the-Art waren. Dementsprechend werden die klassischen Antihypertensiva Diuretika und Betablocker in dem vorliegenden Bericht vertreten von drei älteren Substanzen, die seit 1978 (Chlorthalidon), 1981 (Propranolol), 1987 (Atenolol) bzw. 1990 (Metoprololtartrat) generisch verfügbar sind. Unter dem auch in diesem Vorbericht vertretenen Konzept des „Klasseneffekts“ waren ab diesem Zeitpunkt plazebo-kontrollierte Studien ethisch nicht mehr vertretbar. Nach Patentablauf wurden hohen Investitionen in diese generisch verfügbaren Substanzklassen fokussiert auf die Erforschung des Zusatznutzens, z.B. Prävention und Therapie von Myokardinfarkt, Arrhythmien, Herzinsuffizienz sowie perioperativer Einsatz und gesundheitsökonomische Daten. Diese Investitionen sprechen für die therapeutische Relevanz dieser Substanzklassen.

Generell muss hinterfragt werden, inwiefern Einzelsubstanzen repräsentativ für eine z.T. mehr als 20 vermarktete Wirkstoffe umfassende Wirkstoffklasse sein können. Sicherlich kann zu Recht bemängelt werden, dass von der pharmazeutischen Industrie zu wenige Outcome-Studien durchgeführt wurden. Für generisch verfügbare Einzelwirkstoffe bzw. generisch dominierte Substanzklassen können langwierige, kostenintensive Outcome-Studien nur bei einer entsprechenden Finanzierung über Forschungsfonds bzw. Generikafirmen durchgeführt werden.

In modernen Outcome-Studien, wie z.B. ALLHAT, LIFE, VALUE, wurden Millionen investiert. Dort wurden generisch verfügbare „ausgediente“ Vergleichssubstanzen gewählt, weil man annahm, die modernen Antihypertensiva seien sicher überlegen. Demzufolge überraschen die Ergebnisse eher hinsichtlich des guten Abschneidens der klassischen Antihypertensiva.

A. Patientenkollektiv

60 % der Patienten im Alter von 55 – 74 Jahren sind multimorbide. 50 % der deutschen Hypertoniker weisen mehr als einen kardiovaskulären Risikofaktor auf, zu meist aus dem Bereich des metabolischen Syndroms. Nur < 20 % der Patienten können langfristig mit einer Monotherapie ausreichend behandelt werden. Dementsprechend finden sich in den betrachteten Studien, trotz der eher nicht die Praxissituation repräsentierenden Austitration der Initialtherapie deutlich < 50 % der Patienten, die mit einer Monotherapie eine ausreichende Blutdruckkontrolle erreichen. In LIFE sind dies nur ca. 12 %, in VALUE < 30 % mit Valsartan bzw. < 40 % mit Amlodipin. Die Patienten werden in der Praxis vielmehr regelhaft zügig auf eine Kombinationstherapie umgestellt, wenn diese Option nicht bereits initial gewählt wurde. Dementsprechend liefern diese Studien nur eingeschränkt Informationen zur allgemeingültigen Nutzenbewertung der „antihypertensiven ... Therapie der ersten Wahl“. Dies gilt um so mehr, als vergleichende Analysen der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten aufgrund der geringen Patientenzahlen bzw. Überschneidungen nicht möglich sind. Durch die Kombinationstherapie ist kein Rückschluss auf den Nutzen einer Monotherapie möglich. So überrascht die Wirkung einer Losartan-basierten antihypertensiven Therapie nicht in der Gruppe der Diabetiker. Andererseits waren die Ergebnisse für Losartan nicht signifikant verschieden von denen einer Atenolol-basierten Therapie bei Berücksichtigung der kardiovaskulärer Risikofaktoren⁸.

Bei der MOSES-Studie⁹ handelt es sich um eine Sekundärpräventionsstudie nach TIA bzw. Insult. Diese Patienten haben bereits eine manifeste Endorganschädigung und unterscheiden sich somit deutlich von dem für eine „Therapie der ersten Wahl“ zu betrachtenden Patientenkollektiv. 85 % der Patienten waren in dieser Studie bereits antihypertensiv vorbehandelt. Darüber hinaus wird in der Publikation der gemeinsame Endpunkt aus Gesamtmortalität, kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen (incl. Mehrfachereignissen) unter Einschluss multipler Ereignisse bei demselben Patienten berichtet. Diese stellen nicht in jedem Fall voneinander unabhängige Ereignisse dar.

Auch die Aussagekraft anderer betrachteter Studien wird durch die Wahl des Patientenkollektivs und das Design beeinträchtigt. So waren > 90 % der Patienten in ALLHAT¹⁰ antihypertensiv vorbehandelt, > 85 % sogar auf einer Kombinationstherapie. Die Umstellung auf die Studienmedikation erfolgte abrupt. Hierdurch werden einerseits Ereignisse produziert. Andererseits ist hier erneut die Frage zu klären, auf welches Patientenkollektiv bezieht sich die Nutzenbewertung.

B. Ethnische Zugehörigkeit

Das unterschiedliche Ansprechen verschiedener ethnischer Gruppen auf Antihypertensiva ist bekannt. Die Hypertonie-Literatur führt zahlreiche Unterschiede in Prävalenz, Pathophysiologie, Endorganschäden und Ansprechen auf Antihypertensiva bei Farbigen (AfroAmerikanern) vs. Kaukasiern auf. Dies hat dazu geführt, dass die US-Guidelines aktuell 5 unterschiedliche ethnische Gruppen aufführen¹¹. Entsprechendes gilt für die NICE-Guidelines.

Daher sind in einer Nutzenbewertung für das deutsche GKV-System Studien mit einem Großteil von Patienten anderer ethnischer Herkunft, AfroAmerikaner, Asiaten etc. auszuschließen bzw. um dieses Patientenkollektiv zu bereinigen. Diesen Studien mangelt es an Repräsentativität bzw. Aussagekraft für Deutschland. Dies gilt um so mehr, wenn Daten zur Lebensqualität bewertet werden. Hierbei handelt es sich um die Studien AASK, ALLHAT, JNIC-B und NICS-EH.

C. Alter

Die Aussagekraft der betrachteten Studien wird durch das Alter der eingeschlossenen Patienten eingeschränkt. In Deutschland liegt die Hypertonie-Prävalenz derzeit bei knapp 30 % (RKI-Gesundheitsbericht 2006¹²), bei den >65jährigen sogar bei > 50 %. In der Altersgruppe der 35 – 44 jährigen leidet jeder 4. an Hypertonie¹³. Alterungsprozesse führen sowohl zu Veränderungen der Gefäßwand als auch zu einer unterschiedlichen Ansprechbarkeit auf antihypertensive Wirkstoffgruppen¹⁴. Beta-Rezeptoren-Sensitivität und Affinität nehmen mit dem Alter¹⁵ ab, wie auch die Plasma-Renin-Aktivität¹⁶. Dementsprechend müssen differenzierte Therapieempfehlungen und Nutzenbewertungen für jüngere und ältere Hypertoniker erfolgen.

Das mittlere Patientenalter der in die vorliegende Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien lag bei ca. 64 Jahren. Nur in einer Studie mit ~ 2 % der Gesamtpatientenzahl lag das mittlere Alter über 70 Jahre (72 Jahre). Theoretisch hätten aufgrund der Einschlusskriterien der Einzelstudien maximal 25 % der in diese Studien eingeschlossenen Patienten jünger als 50 Jahre sein können. Die betrachteten klinischen Studien sind somit nur eingeschränkt repräsentativ für eine allgemeine Aussage zum Nutzen der antihypertensiven Initialtherapie. Vielmehr sollte eine Konkretisierung der Aussagen unter Berücksichtigung des kardiovaskulären Gesamtrisikos erfolgen.

D. Eskalationsschema

Die verschiedenen internationalen Leitlinien zur Therapie der Hypertonie empfehlen in Abhängigkeit vom Ausgangsblutdruck, sowohl mit einer Monotherapie als auch mit einer niedrig dosierten Kombination zu beginnen. Wie im Bericht angeführt, ist bei mehr als der Hälfte der Patienten eine Monotherapie zur Kontrolle des Bluthochdrucks nicht ausreichend. Die verschiedenen Leitlinien geben unter Berücksichtigung pharmakologischer Aspekte konkrete Empfehlungen^{17,18} der zu bevorzugenden Kombinationen. Diese werden in den Eskalationsschemata der Studien umgesetzt und bedingen unterschiedliche Eskalationsschemata in den einzelnen Studienarmen: ASCOT-BPLA¹⁹ berücksichtigt die Leitlinien-Empfehlungen auf Stufe 3/4 des Eskalationsschemas. INVEST²⁰ setzt die primäre Kombinationstherapie der Leitlinien um. Der Ausschluss von „leitlinienkonformen“ Studien führt zu einer Verzerrung der Nutzenbewertung. Der Bericht des IQWiG soll „für den Versorgungsalltag“ (S.6 des Vorberichts) wichtige Fragen beantworten. Der Ausschluss einer initialen Kombinationstherapie oder empfohlener Eskalationsschemata beeinträchtigt die Aussagekraft und stellt eine selbstgewählte Beschneidung des Auftrags dar, die in internationalen Bewertungen nicht erfolgt.

E. Bewertung einzelner Studien

◆ LIFE

Unterschiedliche Ergebnisse bei der Outcome-Analyse sind in den meisten Studien auf unterschiedliche Blutdrucksenkungen zurückzuführen. In LIFE wurde bei einem Hoch-Risiko-Kollektiv unter Studienbedingungen nur bei < 50 % der Patienten eine ausreichende Therapieeinstellung (<140/90 mmHg) erreicht⁶. Weniger als 12 % der Patienten erhielten dabei eine Monotherapie mit Losartan bzw. Atenolol. Der Blutdruck wurde in der Atenolol-Gruppe nicht im gleichen Ausmaß wie in der Losartan-Gruppe gesenkt. Dies legt den Schluss nahe, dass eine suboptimale Vergleichsdosis geprüft wurde bzw. in der Gruppe des innovativeren Wirkstoffs eine strengere Einhaltung der Zielwerte favorisiert wurde. Dies muss bei der Nutzenbewertung stärker Berücksichtigung finden.

◆ ALLHAT

Auch ALLHAT lässt nur eine eingeschränkte Aussage zum Nutzen der Initialtherapie mit unterschiedlichen Wirkstoffgruppen zu. Hier erreichten nach 5 Jahren nur 2/3 der Patienten die Blutdruckziele. 2/3 der Patienten benötigten hierzu mindestens zwei Antihypertensiva. Bereits nach 6 Monaten wurde jeder 4. Patient mit einer Kombinationstherapie behandelt! Über die Studiendauer hinweg bestanden signifikante Unterschiede in der Blutdrucksenkung zwischen den Behandlungsgruppen²¹. Betablocker waren die bevorzugten Kombinationspartner. Damit belegt ALLHAT die positive Wirkung dieser auch in Leitlinien präferierten Kombination aus Diuretikum und Betablocker²². Darüber hinaus zeigt diese Studie eindrucksvoll, wie geographische Faktoren, Therapiegewohnheiten sowie demographische und klinische Basischarakteristika der teilnehmenden Ärzte und Patienten den Therapieerfolg beeinflussen können.²³ Dies führt zusammen mit den Blutdruckunterschieden zu einer Verzerrung der Nutzenbewertung und beeinträchtigt die Übertragbarkeit der Daten.

In ALLHAT wird das Auftreten einer Herzinsuffizienz besonders häufig in den ersten 12 Monaten der Studie beobachtet. Dies ist in Zusammenhang damit zu sehen, dass >90 % der Patienten antihypertensiv vorbehandelt waren. Durch das abrupte Absetzen der Vorbehandlung, u.a. Diuretikum, und die Umstellung auf einen ACE-Hemmer bzw. Kalziumantagonisten wurden bei einem Teil der Patienten Symptome der Herzinsuffizienz demaskiert bzw. wurden Nebenwirkungen der Kalziumantagonisten (Ödeme) als diagnostisches Leitsymptom der Herzinsuffizienz gewertet.²⁴

Auch bei anderen Endpunkten fällt die hohe Ereignisrate in ALLHAT auf²⁵. Dies muss sowohl in Zusammenhang mit der Vorbehandlung der Patienten als auch mit der in der Diuretika-Gruppe signifikant stärker ausgeprägten Blutdrucksenkung gewertet werden. Allerdings hätte letztere eigentlich zu einer deutlichen Beeinflussung der Gesamtmortalität der Diuretika-behandelten Patienten führen müssen.^{26, 27}

◆ SHELL

Das Patientenkollektiv von SHELL erlaubt aufgrund der Einschlusskriterien keine Aussage für die Gesamtpopulation. Hier wurden nur Patienten mit einer Isolierten Systolischen Hypertonie betrachtet. Diese ist mit zunehmendem Patientenalter häufiger zu beobachten. Jedoch bedarf sie aufgrund der pathophysiologischen Veränderungen einer speziellen Differenzialtherapie. SHELL hebt sich aufgrund des mittleren Alters und der Begleiterkrankung der Patienten deutlich von dem Gesamtkollektiv der analysierten Studien ab. Dies zeigt sich auch in der Gesamtmortalität. Allerdings ist trotz des betagten Patientengutes die Inzidenz der Herzinsuffizienz im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung sehr gering²⁸. Angaben zur erreichten Blutdruckkontrolle sowie zur prozentualen Verteilung von Mono- und Kombinationstherapie fehlen. Daher ist diese Studie nur eingeschränkt aussagefähig im Sinne der Fragestellung.

◆ HAPPHY, MRC

Hier muss auf die Heterogenität der betrachteten Studien hingewiesen werden (S. 79 des Vorberichts; (1) HAPPHY – ausschließlich Männer; (2) unterschiedliche Wirkstoffe). Die in den analysierten Studien verwendeten Betablocker – Propranolol, Atenolol, Metoprololtartrat – sind nur noch bedingt repräsentativ für die aktuellen Therapieempfehlungen/-gewohnheiten. Die Ergebnisse der Studien sind teilweise durch die pharmakologischen Eigenschaften der verwendeten Betablocker erklärbar.

Propranolol zählt aufgrund der Unselektivität und den damit verbundenen patientenrelevanten Nebenwirkungen nicht zu den repräsentativen Substanzen dieser Wirkstoffklasse. Mit Atenolol wurden ca. 54 % aller Betablocker-Patienten behandelt. Jedoch weist diese Substanz bei einmal täglicher Gabe wie in den hier berücksichtigten Studien keine ausreichende 24-Stunden-Wirkung auf²⁹ wie auch Metoprololtartrat³⁰. Metoprololsuccinat erhielten nur 441 (!) aller Patienten bzw. 3 % der Betablocker-Patienten. Dies muss bei der Nutzenbewertung entsprechend Berücksichtigung finden.

F. Relevanz unterschiedlicher RR-Senkung

Alle im Rahmen dieser Nutzenbewertung analysierten Studien weisen mit im Mittel 4 Jahren eine relativ kurze Studiendauer auf. Die Hypertonie ist eine lebenslange, häufig 30 – 40 Jahre behandlungsbedürftige Erkrankung, deren Folgeerscheinungen häufig erst nach 10 – 20 Jahren auftreten. Daher sind Population-Based Studies zu bevorzugen, die jedoch nicht die hier angewendeten strengen Evidenzkriterien erfüllen können. Während sich das Gesamtrisiko hypertoner und nicht hypertoner Patienten zu Beginn der Erkrankung nicht unterscheiden, zeigen sich im Langzeit-Follow-Up über > 25 Jahre unterschiedliche Risiken auch bei guter Blutdruckeinstellung³¹. Unterschiede im Risiko (Myokardinfarkt, Insult) zeigten sich dabei erst nach > 10 Jahren, unabhängig von der antihypertensiven Therapie. Die erreichte Blutdrucksenkung ist entscheidend für die Reduktion des zerebrovaskulären und kardiovaskulären Risikos. Dies gilt besonders für jüngerer Hypertoniker.

In mehreren der eingeschlossenen Studien findet sich eine unterschiedliche Blutdrucksenkung in den Therapiearmen über die gesamte Studiendauer. Dies hat deshalb eine große Bedeutung, weil das Ergebnis der Nutzenbewertung von den Studien ALLHAT, VALUE und LIFE dominiert wird. Bereits eine Reduktion des systolischen Blutdrucks um 2 mmHg, wie in MRC bzw. VALUE, geht einher mit einer um 10 % gesenkten zerebrovaskulären bzw. um 7 % gesenkten kardiovaskulären Mortalität³². Unterstrichen wird der Blutdruckeffekt durch Studien mit unterschiedlichen Blutdruckzielen, z.B. UKPDS-38³³. Daher muss eine Korrektur für diese Blutdruckunterschiede in der Nutzenbewertung erfolgen.

Verschiedene Meta-Analysen legen eine enge lineare Korrelation zwischen kardiovaskulärer Mortalität und Senkung des systolischen Blutdrucks nahe, während diese Korrelation zwischen Blutdrucksenkung und Insult bzw. Myokardinfarkt nicht linear ist²⁵. Eine Korrektur für die unterschiedliche Blutdrucksenkung führt zu durchaus abweichenden Ergebnissen der Nutzenbewertung. Hiernach ergibt sich eine deutliche Überlegenheit der Kalziumantagonisten und ACE-Hemmer gegenüber Diuretika in der Prävention von zerebrovaskulären und kardiovaskulären Ereignissen, wenn die gleiche Blutdrucksenkung in den Behandlungsgruppen zugrunde gelegt wird. Dies zeigt sich auch bei einer Korrektur der ALLHAT-Ergebnisse für den erreichten systolischen Blutdruck. Bei entsprechender Berücksichtigung der erreichten systolischen Blutdruckwerte in LIFE und VALUE erklärt die stärkere Blutdrucksenkung in der Angiotensin-II-Antagonisten-Gruppe die erzielte Risikoreduktion²⁶.

Entscheidend für jede Nutzenbewertung ist die Auswahl der eingeschlossenen Studien und damit der Zeitpunkt der Nutzenbewertung. Dies zeigt sich sehr eindrücklich beim Vergleich der Arbeiten von Staessen et al.³⁴. 2001 galten Diuretika und Betablocker eindeutig als den Kalziumantagonisten in der Reduktion des Myokardinfarkt-Risikos überlegen³⁵. Über die Jahre und alle Analysen hinweg hält sich jedoch die enge Korrelation zwischen systolischem Blutdruck und kardiovaskulärem Risiko.

G. Bewertung von weiteren Therapiezielen

Die Therapieziele, z.B. Lebensqualität und Nebenwirkungen, sind entscheidend für die Compliance und damit den Therapieerfolg sowie die Vermeidung von Outcomes. Deutschland steht im internationalen Vergleich¹³ der Hypertonie-Prävalenz und erreichten Blutdruckziele schlecht da. Von Diuretika ist bekannt, dass die Patienten-Compliance^{36,37} schlecht ist – 2/3 haben nach einem Jahr die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen, Beeinträchtigung der Lebensqualität die Therapie gewechselt. Insgesamt sind die metabolischen Konsequenzen der Diuretika-basierten antihypertensiven Therapie der damit verbundenen Diabetes-Inzidenz nicht zu vernachlässigen³⁸. Jedoch lassen die eingeschlossenen Studien hier nur eingeschränkte Aussagen im Rahmen der Nutzenbewertung zu.

3. Fazit

Der vorliegende Vorbericht hat aufgrund der gewählten Kriterien für den Einschluss von Studien, z.B. Nicht-Berücksichtigung von Kombinationstherapien und plazebo-kontrollierten Endpunktstudien, nur eine eingeschränkte Aussagekraft. Die gezogenen Schlussfolgerungen sind, da Vergleiche z.T. nur auf Einzelstudien beruhen bzw. mangels Daten nicht erfolgen konnten, nur bedingt nachvollziehbar.

Bei über 60 % der Patienten gelingt die Blutdruckeinstellung nicht bereits mit dem Mittel der ersten Wahl, vielmehr erfordert die therapeutische Praxis eine differenzierte Wahl bzw. Kombination von Antihypertensiva verschiedener Wirkstoffklassen. Es hat sich jedoch gezeigt, dass die Blutdruckeinstellung entscheidend für den Patientennutzen ist. Die meisten Patienten mit essentieller Hypertonie benötigen zur Blutdruckeinstellung bereits eine Kombinationstherapie. Für große Subgruppen der Hypertoniker mit Begleiterkrankungen liegen in den verschiedenen Leitlinien Therapieempfehlungen vor. Diese beruhen auf einem eindeutigen Nutznachweis. Die Priorität bei der Auswahl des Antihypertensivums der ersten Wahl ergibt sich dann infolge der Multimorbidität des Hypertonikers, z.B. bei gleichzeitigem Vorliegen einer Herzinsuffizienz. Die Diskussion um die „Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl“ sollte sich an den individuellen kardiovaskulären Risikofaktoren orientieren, um Nutzen zu stiften.

Die vorliegende Nutzenbewertung beruht in ihren Schlussfolgerungen nur auf wenigen Studien und bildet dadurch die Versorgungsrealität nur unzureichend ab. Nur über eine Ausweitung der Einschlusskriterien bei ausreichender Berücksichtigung der Schwächen einzelner Studien kann die Aussagekraft der Nutzenbewertung auf eine breitere Basis gestellt werden.

Literaturverzeichnis:

- ¹ National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension [online] <http://www.nice.org.uk/download.aspx?o=cg018background>
- ² National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension [online] <http://www.nice.org.uk/guidance/CG34/guidance/pdf/English/download.dsp>
- ³ Zanchetti A, Crepaldi G, Bond MG, Gallus GV, Veglia F, Ventura A, Mancina G, Baggio G, Sampieri L, Rubba P, Collatina S, Serrotti E. Systolic and pulse blood pressures (but not diastolic blood pressure and serum cholesterol) are associated with alterations in carotid intima-media thickness in the moderately hypercholesterolaemic hypertensive patients of the Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study. PHYLLIS study group. *J Hypertens*. 2001 Jan;19(1):79-88.
- ⁴ Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting - Enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348(7): 583-592.
- ⁵ Brewster LM, van Montfrans GA, Kleijnen J. Systematic Review: Antihypertensive drug therapy in black patients. *Ann Intern Med* 2004; 141: 614 – 627
- ⁶ Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366(9496): 1545-1553.
- ⁷ Uuijen AA, Bakx JC, Mokkink HGA, van Weel C. Hypertension patients participating in trials differ in many aspects from patients treated in general practices. *J Clin Epidem* 2007; 60: 330 -335
- ⁸ Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de FU, Fyhrquist F 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.
- ⁹ Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, Zidek W et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36(6): 1218-1226.
- ¹⁰ Grimm RH, Jr., Margolis KL, Papademetriou V, V, Cushman WC, Ford CE, Bettencourt J, Alderman MH et al. Baseline Characteristics of Participants in the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension* 2001; 37(1): 19 - 27.
- ¹¹ Taylor AL, Wright JT. Should ethnicity serve as the basis for clinical trial design? Importance of race/ethnicity in clinical trials: lessons from the African-American Heart Failure Trial (A-HeFT), the African-American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK), and the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Circulation* 2005;112:3654-60
- ¹² RKI Gesundheitsbericht 2006
- ¹³ Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S., Hense HW, Joffres M, Kastarinen M, Poulter N et al. Hypertension Prevalence and Blood Pressure Levels in 6 European Countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; 289: 2363 - 2369
- ¹⁴ Morgan T, Lauri J, Bertram D, Anderson A. Effect of different anti hypertensive drug classes on central aortic pressure. *Am J Hyperten* 2004 ; 17 : 118 – 23
- ¹⁵ Feldman RD, Limbird LE, Nadau J, Robertson D, Wood JJ. Alterations in leucocyte β -receptor affinity with aging. *NEJM* 1984; 310: 815 – 9
- ¹⁶ Sowers JR, Lester M. Hypertension, hormones, and aging. *J Lab Clin Med* 2000;135:379-86
- ¹⁷ 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
- ¹⁸ Deutsche Hochdruckliga, Deutsche Hypertonie Gesellschaft. Leitlinien zu Diagnostik und Behandlung der arteriellen Hypertonie. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2005; 34(11): 481-498.
- ¹⁹ Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9489): 895-906
- ²⁰ Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH et al. A calcium antagonist vs a non-calcium antagonist hypertension treatment strategy for patients with coronary artery disease. The International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST): A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290(21): 2805-2816.
- ²¹ 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.
- ²² Weber MA. The ALLHAT Report: A Case of Information and Misinformation. *J Clin Hypertens* 2003; 5: 9
- ²³ Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, Black HR et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002; 4(6): 393-404.
- ²⁴ Williams B. The year in hypertension. *JACC* 2006; 48:1705
- ²⁵ Weber MA. The ALLHAT report: A case of information and misinformation. *J Clin Hypertens* 2003; 5: 9
- ²⁶ Staessen JA, Li Y, Thijs L, Wang JG. Blood Pressure Reduction and Cardiovascular Prevention: An Update Including the 2003–2004 Secondary Prevention Trials. *Hypertens Res* 2005; 28: 385–407

- ²⁷ Hebert LA, Rovin BH, Hebert JC. The design of ALLHAT may have biased the study's outcome in favour of the diuretic cohort. *Nature Lin Pract Neph* 2007; 3: 60-61
- ²⁸ Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom CM, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, Witteman JC, Stricker BH. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J* 2004; 25: 1614
- ²⁹ Neutel JM, Smith DHG, Ram CV et al. Application of ambulatory blood pressure monitoring in differentiating between antihypertensive agents *Am J Med* 1993; 94: 181-187
- ³⁰ Agewall S, Kendall M. Treatment with β -blockers – the value of an even plasma concentration over 24 h. *J Clin Pharm Ther* 1997; 22:171
- ³¹ Almgren T, Persson B, Wilhelmsen L, Rosengren A, Andersson OK. Stroke and coronary heart disease in treated hypertension – a prospective cohort study over three decades. *Journal of Internal Medicine* 2005; 257: 496–502
- ³² Prospective Studies Collaboration. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet* 2002; 360: 1903
- ³³ Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317(7160): 703-713.
- ³⁴ Staessen JA, Wang JG, Thijs L. Cardiovascular prevention and blood pressure reduction: a quantitative overview updated until 1 March 2003. *J Hypertens.* 2003; 21:1055-7
- ³⁵ Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration: Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood pressure-lowering drugs: results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 355: 1955 – 1964.
- ³⁶ Morganti A. Should a Diuretic Always Be the First Choice in Patients with Essential Hypertension? The Case for No. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: S70 – S73
- ³⁷ Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B, Svensson A, Samuelsson O. Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *Journal of Hypertension* 2003, 21:1563–1574
- ³⁸ Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201–07

4.2.20 MSD-Sharp & Dohme GmbH

Autoren:

Dr. Ottfried Zierenberg

Dr. med. PhD Karl J. Krobot, MPH

Dr. med. Kurt Bestehorn

Dr. med. Wenefrieda Smolka

Adresse:

MSD Sharp & Dohme GmbH

Dr. med. PhD Karl J. Krobot MPH

Lindenplatz 1

85540 Haar

Auftragsnummer: --- A05-09 --- --- Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie ---

Bezüglich der ein- und ausgeschlossenen Studien, der Bewertung der Studien und der projektspezifischen Methodik des Berichtsplanes (Punkte 1-4) und des Vorberichtes (Punkte 1-11) bitten wir die nachfolgenden Aspekte aufzunehmen. Wir gehen davon aus, dass der zu ändernde Berichtsplan zu einem neuen Vorbericht führen wird, zu welchem erneut ein wissenschaftliches Stellungnahmeverfahren eröffnet werden wird.

1. Kosteneinsparende Erstlinienkombinationstherapien

Vor einem Erstlinienmonotherapievergleich ist auszuschließen, dass es keine Erstlinienkombinationstherapie gibt, welche generell - oder bei bestimmten Patienten – einen wirtschaftlichen bzw. sogar gesamtkesteneinsparenden Zusatznutzen hat. In letzterem Falle würde eine Erstlinienmonotherapie nicht nur humanistisch, sondern auch ökonomisch schaden. Ein Beispiel für solche Gesamtkosteneinsparungen unter einer Erstlinienkombinationstherapie sind die Patienten der RENAAL-Studie¹, welche Losartan in Kombination mit nicht das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System hemmenden Antihypertensiva erhielten, darunter 84% Diuretika. Insgesamt 97% der Patienten dieser Studie erhielten entsprechend der Kriterien des Vorberichtes bereits vor Studienbeginn eine medikamentöse antihypertensive Therapie oder hatten erhöhten systolischen (≥ 140 mm Hg) und/oder diastolischen (≥ 90 mm Hg) Blutdruck (Anlage 1). Die Erstlinienkombination mit Losartan reduziert bei diesen Patienten die Gesamtkosten²⁻⁴. In Deutschland wären bei hypertensiven Patienten mit Typ II Diabetes mellitus und Nephropathie innerhalb von dreieinhalb Jahren 9.580 weniger neue Fälle von Dialysepflichtigkeit, 13.980 weniger Patientenjahre in der Dauerdialyse bzw. EURO 455 Mio. weniger an Dialysenkosten zu erwarten; unter Einbezug der Medikationskosten Einsparungen von EURO 1.933 pro GKV-Patient bzw. EURO 294 Mio. für das deutsche Gesundheitssystem (Anlage 2). Um Entscheidungsträgern diese Einsparpotentiale aufzuzeigen, ist einem Erstlinienmonotherapievergleich eine Erstliniengesamtbewertung voranzustellen.

2. Strittiger Surrogatparameter "glomeruläre Filtrationsrate"

Als Zielgrößen stehen patientenrelevante Therapieziele im Vordergrund; allerdings soll für den Endpunkt „Notwendigkeit einer Dialyse- oder Nierentransplantationstherapie“ auch die glomeruläre Filtrationsrate (GFR) als valider Surrogatendpunkt eintreten können (Berichtsplan S. 7). Levey, welcher als Begründung für das Surrogat GFR angeführt wird⁵, stellt jedoch gerade dies in Frage: „The relative usefulness of GFR measurements in assessing the rate of progression (of renal disease) requires further study“ (S. 370) und folgert: „...whether accuracy (of measurements of GFR) in assessing the level and changes in renal function justifies their inclusion (into clinical trials) is not firmly established“ (S. 377).

Im Methodenpapier Version 2.0 wird ausgeführt, dass Surrogatendpunkte von unklarer oder umstrittener Validität nicht als Belege für den Nachweis des Nutzens einer Intervention geeignet sind (S. 41). Daher sollte das Surrogat GFR als Bewertungskriterium entfallen, zumal echte Endpunktstudien, zum Beispiel RENAAL, vorliegen. Andernfalls würden in unzulässiger Weise Schlussfolgerungen basierend auf strittigen Surrogaten mit solchen basierend auf unstrittigen patientenrelevanten Endpunkten gleichgesetzt.

Auftragsnummer: --- A05-09 --- --- Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie ---

3. Zu hoch angesetzte Mindestpatientenzahl und -beobachtungszeit

Es sollen nur Studien mit "mindestens 500 Patienten oder 1.000 Patientenjahren pro Untersuchungsgruppe" berücksichtigt werden" (Amendment zum Berichtsplan, S. 3).

Diese Schwellen sind definitiv zu hoch angesetzt, insbesondere, wenn Therapieabbrüche oder typische Nebenwirkungen untersucht werden sollen. Wir erinnern an den Bericht des IQWiG „Nutzenbewertung der Statine unter besonderer Berücksichtigung von Atorvastatin“ vom 15. August 2005, in welchem Folgerungen hinsichtlich Therapieabbrüchen wegen unerwünschter Ereignisse bzw. Leberenzym erhöhungen mit Ausnahme der PROVE-IT-Studie ausschließlich auf kleineren Studien⁶⁻⁹ basieren, als im Antihypertensiva-Berichtsplan vorgesehen. Wir bitten daher, die gesamte Evidenz im Indikationsgebiet zu evaluieren.

4. Klassenspezifische Therapieabbruchraten unter Antihypertensiva

Die Vorteile einer antihypertensiven Therapie lassen sich nur dann erzielen, wenn die Patienten diese Medikation auch regelmäßig und wie verordnet einnehmen. Dass Patienten die Therapie mit Antihypertensiva abbrechen, kommt im klinischen Alltag aber sehr viel häufiger vor als in klinischen Prüfungen, in denen auf eine möglichst hohe Therapieadhärenz hingewirkt wird, um den theoretisch möglichen Nutzen möglichst gut zu erfassen. In klinischen Prüfungen liegt die Antihypertensiva-Abbruchrate im Bereich von 5% bis 10% pro Jahr, während unter klinischen Alltagsbedingungen Abbruchraten von 50% bis 60% nach sechs Monaten berichtet werden^{10, 11}.

Das Risiko des Therapieabbruchs ist in den diversen Antihypertensivaklassen ganz unterschiedlich. Studien, die einer kompetenten fachlichen Beurteilung unterzogen wurden (peer-reviewed) und in denen auch die Klasse der Angiotensin-II-Antagonisten geprüft wurde, liegen aus den USA^{10, 12} sowie aus¹¹ den Niederlanden^{13, 14} und Italien vor¹⁵⁻¹⁷. Es fand sich eine konsistente Rangordnung der klassenspezifischen Abbrüche der Antihypertensiva: bei Angiotensin-II-Antagonisten war die Anwendungsdauer am längsten, bei Diuretika war sie am kürzesten.

In der bisher größten und längsten Studie¹⁸ wurden 109.454 Patienten mit neu diagnostizierter Hypertonie bis zu neun Jahre lang nachbeobachtet. Den Allgemeinärzten dieser Studie stand es in der Studienphase 1991 bis 2001 frei, mit welcher Wirkstoffklasse sie die antihypertensive Therapie einleiten wollten, und alle Patienten hatten freien Zugang zur medizinischen Versorgung durch den britischen National Health Service. Der adjustierte Anteil der Patienten, welche die Therapie nach einem Jahr abbrach, war am höchsten bei kaliumsparenden Diuretika (64%), gefolgt von Betablockern und Thiaziddiuretika (44%), Kalziumantagonisten (42%), ACE-Hemmern (38%) und Angiotensin-II-Antagonisten (29%). Die Zeit bis zum Therapieabbruch (Median) war am kürzesten bei kaliumsparenden Diuretika (0,4 Jahre), gefolgt von Betablockern und Thiaziddiuretika (1,5 Jahre), Kalziumantagonisten (1,9 Jahre), ACE-Hemmern (2,2 Jahre) und Angiotensin-II-Antagonisten (2,9 Jahre).

Auftragsnummer: --- A05-09 --- --- Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie ---

Das IQWiG führte kürzlich aus, "eine verbesserte Compliance an sich sei jedoch kein patientenrelevanter Nutzen, ein Vorteil entstünde erst, wenn es durch die verbesserte Compliance zu besseren Ergebnissen bezüglich patientenrelevanter Endpunkte komme" (Vorbericht A05/13, S. 127). Doch selbst dieses Zusatzkriterium "... wenn es durch die verbesserte Compliance zu besseren Ergebnissen bezüglich patientenrelevanter Endpunkte komme" ist im Falle der Antihypertensiva erfüllt, da die Mehrzahl der Patienten, welche die Therapie mit einem Vertreter einer bestimmten Antihypertensivaklasse abbrechen, nicht zu einer anderen Antihypertensivaklasse überwechseln und somit zu Unbehandelten werden^{13, 18}. Im Falle einer Erstlinientherapie mit kaliumsparenden Diuretika sind dies 70%, nach Thiaziddiuretika 55% der Therapieabbrecher¹⁸. Unbehandelt haben diese Patienten ein erheblich höheres Herz-Kreislauf-Risiko als unter Fortsetzung der Behandlung.

Eine Bewertung der Antihypertensiva muß sich daher dieser hochwertigen Evidenz zur Zuverlässigkeit der Medikamenteneinnahme unter Praxisbedingungen stellen und sie in ihr Fazit mit einschließen.

5. LIFE-Studie

a. Verdeckte Randomisierungsfolge ("concealment of allocation")

Wir bitten in Tabelle 7, S. 58, des Vorberichts richtig zu stellen, dass die Zuteilung in der LIFE-Studie verdeckt und die Studienqualität somit "ohne Mängel" war (Anlage 3).

b. Zielgröße Arrhythmie

Arrhythmien werden auf S. 12 des Vorberichtes explizit zur patientenrelevanten Zielgröße erhoben. Insofern sind die Studie von Wachtell 2005 einzuschließen und deren Ergebnisse in Zusammenfassung und Fazit aufzunehmen¹⁹. Diese Studie ist unserer Kenntnis nach die bisher einzige, in der ein antihypertensives Behandlungsschema bei vergleichbarer Blutdrucksenkung einem anderen Schema hinsichtlich der Verminderung von neu auftretendem Vorhofflimmern überlegen war (6,8 vs. 10,1 Ereignisse pro 1000 Personenjahre unter Losartan bzw. Atenolol; relatives Risiko 0,67, 95% Konfidenzintervall 0,55-0,83; $p < 0,001$).

6. Unzutreffende Bewertung von LIFE im Vergleich zu ALLHAT

Wir zitieren aus der ALLHAT-Studie²⁰ wie folgt: "The mean follow-up systolic blood pressure for all participants was 2 mm Hg higher in the lisinopril group than the chlorthalidone group Adjustment for follow-up blood pressure as time-dependent covariate in a Cox proportional hazards regression model slightly reduced the relative risks for stroke (1.15 to 1.12) and heart failure (1.20 to 1.17) overall, but the results remained statistically significant" (S. 2987).

Die korrespondierende Passage aus der LIFE-Studie lautet: "Mean blood pressures at last visit were 144.1/81.3 and 145.4/80.9 mm Hg respectively, in losartan and atenolol groups. Mean arterial pressure was 102.2 and 102.4 mm Hg, respectively

Auftragsnummer: --- A05-09 --- --- Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie ---

(not significant). An on-treatment analysis as well as adjustment with blood pressure as a time-varying covariate did not change the outcome" (S. 999).

Es kann daher nicht sein, dass für die LIFE-Studie, nicht aber für die ALLHAT-Studie, "Störgrößen als Ursache für den gesehenen Effekt verantwortlich seien" (Vorbericht, S. 131). Ebenso kann nicht sein, dass für die LIFE-Studie "Hinweise", für die ALLHAT-Studie jedoch "Belege" für eine Zusatznutzen bestünden (Vorbericht, S. 172). Hier sind die Bewertungen jeweils anzupassen.

7. Ein- bzw. auszuschließende Studien

In der NIC-EH-Studie erhielten die Patienten entweder Trichlormethiazid oder Nifedipin. Es gibt in Deutschland kein zugelassenes Humanarzneimittel, das Trichlormethiazid enthält²¹; damit ist das im Berichtsplan niedergelegte Einschlusskriterium E2 nicht erfüllt und die Studie auszuschließen.

In der INSIGHT-Studie wurde entweder eine Monotherapie mit Nifedipin-GITS oder eine Kombination aus Hydrochlorothiazid zusammen mit Amilorid randomisiert zugewiesen. Der Einsatz einer Kombination disqualifiziert diese Studie zum Einschluss gemäß Einschlusskriterium E2.

Die AASK-Studie (100% Afrikaner) ist wegen des ethnisch unterschiedlichen Ansprechens auf ACE-Hemmer nicht auf die GKV verallgemeinerbar und daher ebenfalls auszuschließen.

In der VHAS-Studie (Vorbericht, S. 43) waren in der dritten Eskalationsstufe eine "freie ärztliche Therapiewahl" und in der VALUE-Studie (Vorbericht, S. 48) in der fünften Eskalationsstufe eine Therapie mit Kalziumantagonisten (in der ACE-Hemmergruppe) bzw. ACE-Hemmern (in der Kalziumantagonistengruppe) vorgesehen. Beide Studien wurden eingeschlossen. In der ANBP2-Studie (Vorbericht, S. 62) war in der vierten Eskalationsstufe eine Behandlung mit einem ACE-Hemmer (in der Diuretikagruppe) bzw. einem Diuretikum (in der ACE-Hemmergruppe) vorgesehen. Diese Studie allerdings wurde mit der Begründung ausgeschlossen, das Diuretikum sei auch Bestandteil der antihypertensiven Therapie in der ACE-Hemmergruppe gewesen. Bezüglich dieser drei Studien ist daher das Vorgehen zu harmonisieren.

8. Kein genereller Vorteil von Diuretika

Gemäß Vorbericht, Seite V, Absatz 4, und Seite VI, Absatz 2, sollen Diuretika Vorteile gegenüber ACE-Hemmern bei der Vorbeugung von Schlaganfällen und Herz-Kreislauf-Ereignissen aufweisen und die einzige der untersuchten Wirkstoffgruppen sein, die bei keinem Therapieziel einer anderen Wirkstoffgruppe unterlegen war. Ähnlich lautet die Aussage im Fazit, S. 172, zweiter Absatz. Diese Aussagen treffen nicht zu und sind zu korrigieren.

ANBP2 belegt, dass eine initial diuretikabasierte Therapie einer ACE-Hemmer-basierten Therapie bei Myokardinfarkt und kombinierten kardiovaskulären Endpunkten unterlegen ist. Den primären Endpunkt "kardiovaskuläres Ereignis oder Tod" erlitten

Auftragsnummer: --- A05-09 --- --- Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie ---

signifikant mehr Patienten unter Diuretika als unter ACE-Hemmer (24,2% versus 22,8% der Patienten, $p=0,05$). Daher ist auf S. 94 "Kombinierte kardiovaskuläre Endpunkte/Diuretika vs. ACE-Hemmer" zu ergänzen, dass sich in diesem Endpunkt in der ANBP2-Studie eine statistisch signifikante Unterlegenheit des Diuretikums im Vergleich zum ACE-Hemmer mit einer hazard ratio von 1/0,89 (95%-KI [1/0,79-1/1,00], $p=0,05$) zeigte. Auch der vorab spezifizierte sekundäre Endpunkt "Myokardinfarkt" war in der Diuretikagruppe häufiger als in der ACE-Hemmergruppe (6,7% versus 4,7% der Patienten, $p=0,04$). Auf S. 73 des Vorberichtes ist daher unter 5.3.2.1. "Gesamtrate der Myokardinfarkte/Diuretika vs. ACE-Hemmer" zu ergänzen, dass in der ANBP2-Studie ein Diuretikum einem ACE-Hemmer in der Myokardinfarktrate mit einer hazard ratio von 1/0,9 (95%-KI [1/0,47-1/0,98], $p=0,04$) statistisch signifikant unterlegen war. Dies gilt auch für den Fall, dass der Einschluss der ANPN2-Studie das Ergebnis der ALLHAT-dominierten Metaanalyse nicht ändert, da die ALLHAT-Studie für GKV-Patienten wenig repräsentativ ist (s. auch Ausführungen zu Punkt 9). Eine generelle Überlegenheit der Diuretika ist somit nicht belegt.

9. Kein Zusatznutzen von Diuretika gegenüber ACE-Hemmern bezüglich kardiovaskulärer Komplikationen und Insult in der deutschen GKV

Die Übertragbarkeit der ALLHAT-Studie auf die Bluthochdruckbehandlung überwiegend kaukasischer Populationen ist fraglich²².

Insbesondere ist das Fazit auf S. 172 "Für die Hypertonietherapie der ersten Wahl liegen Belege für einen Zusatznutzen von Diuretika gegenüber ACE-Hemmern bezüglich Herzinsuffizienz, kardiovaskulärer Komplikationen und Insult vor" wie folgt zu präzisieren: "Für die Hypertonietherapie der ersten Wahl liegen für Nichtschwarze Belege für einen Zusatznutzen von Diuretika gegenüber ACE-Hemmern bezüglich Herzinsuffizienz vor; für Schwarze auch bezüglich kardiovaskulärer Komplikationen und Insult". Analog bitten wir auch die entsprechenden Passagen in der Zusammenfassung zu überarbeiten. Wir begründen dies wie folgt:

Die Passagen fußen ausschließlich auf der ALLHAT-Studie²⁰, in welcher es heißt: "For stroke and combined cardiovascular disease, there was a significant differential effect by race ($p=.01$ and $p=.04$ for interaction, respectively). The relative risks (lisinopril vs chlorthalidone) were 1.40 (95% CI, 1.17-1.68) and 1.00 (95% CI, 0.85-1.17) for stroke and 1.19 (95% CI, 1.09-1.30) and 1.06 (95% CI, 1.00-1.13) for combined cardiovascular disease in blacks and nonblacks, respectively" (S. 2986/2987). Das IQWiG legt für Interaktionen einen p-Wert von 0,20 an (Vorbericht, S. 15); insofern sind diese Interaktionen hoch signifikant. Dies bedeutet, dass bei Afrikanern und Nicht-Afrikanern unterschiedliche Therapieeffekte vorliegen und ein gemeinsamer Punktschätzer nicht gebildet werden kann. Zu der gleichen Einschätzung kommt der Vorbericht, S. 152: "Hinsichtlich der berichteten Therapieziele ergab sich beim Vergleich Diuretika vs. ACE-Hemmer, wie in der Auswertung der Gesamtstudienpopulation, für den Endpunkt Schlaganfall für die Subgruppe der Schwarzen ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten der Diuretika (RR für Lisinopril: 1,40; 95%-KI [1,17; 1,68]; $p<0,001$), das auch nach einer Blutdruckadjustierung signifikant blieb (RR für Lisinopril: 1,36; 95%-KI [1,10; 1,68]). Der Interaktionstest erbrachte ein signifikantes Ergebnis ($p=0,01$). Für Nichtschwarze war kein Unterschied bzgl. des Erleidens eines Schlaganfalls vorhanden.

Auftragsnummer: --- A05-09 --- --- Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie ---

Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt trat in der Gesamtstudienpopulation unter Lisinopril signifikant häufiger [als unter Diuretika] auf. Dieser Unterschied war in der Subgruppe der Schwarzen ebenfalls signifikant (RR: 1,19; 95%-KI [1,09; 1,30]; $p < 0,001$) und blieb es auch nach Adjustierung für den Blutdruck (RR: 1,17; 95%-KI [1,05; 1,29]). Für Nichtschwarze war der Unterschied zugunsten der Diuretika grenzwertig statistisch nicht signifikant. Die Interaktion war mit $p = 0,04$ statistisch signifikant". Die Ergebnisse sind daher für Schwarze und Nichtschwarze getrennt auszuweisen, wie eingangs präzisiert.

10. Unzureichende Berücksichtigung der Relevanz unerwünschter Ereignisse für Patient, Arzt und das Arzneimittelnebenwirkungsmonitoring

a. Hypokaliämie

Die Hypokaliämie-Rate in der ALLHAT-Studie lag unter Chlortalidon bei 8,5%, unter Lisinopril bei 0,8% der Patienten ($p < 0,001$). Diese wohlbekanntes Nebenwirkung von Chlortalidon erfordert regelmäßige Kontrollen des Serumkaliumspiegels und ggf. Kaliumsubstitution, um lebensbedrohliche Komplikationen zu vermeiden, wie die ALLHAT-Prüfer auf ihrer Website darlegen²⁰.

Je länger die Diuretikatherapie andauert, umso häufiger wird eine Kaliumsubstitution erforderlich. Die ALLHAT-Prüfer berichten, dass der Bedarf an Kaliumsubstitution im Verlauf der Studie stark anstieg (Verdoppelung nach 2-5 Jahren). Nach fünf Jahren benötigten 21,5% der Patienten im Chlortalidon-Arm eine Kaliumsubstitution, und nur 8,4% der Patienten im Amlodipin- und 5,4% im Lisinopril-Arm (beide $p < 0,001$ vs. Chlortalidon)²³.

Im Fazit sowie auf Seiten V und XI ist daher zu ergänzen, dass eine Therapie mit Diuretika von Kontrollen des Blutkaliumspiegels und ggf. Kaliumsubstitution begleitet sein muss.

b. Entwicklung eines Diabetes mellitus

Eine im Jahre 2007 erschienene und in den Bericht aufzunehmende Metaanalyse²⁴ mit 22 Studien und 143.153 Patienten bestätigt klar eine Rangfolge der Neuentwicklung eines Diabetes mellitus unter einer blutdrucksenkenden Therapie: Diuretika (höchste Inzidenz), Betablocker, Plazebo, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer, Angiotensin II-Antagonisten (niedrigste Inzidenz). Unzulässigerweise wird jedoch im Vorbericht abgeleitet, daraus entstünden keine patientenrelevanten Nachteile. Dem muss aus folgenden Gründen widersprochen werden.

Selbst die ALLHAT-Autoren stellen fest, dass ihre Ergebnisse nicht über eine Therapiedauer von fünf Jahren hinaus extrapoliert werden können: Die Veränderung des Nüchternblutglukosewerts und beginnender Diabetes mellitus wurden nach zwei Jahren evaluiert; die Nachbeobachtungsdauer betrug dann aber nur drei weitere Jahre; zu kurz, um Langzeitschäden zu erfassen. Auch die zitierte Langzeitbeobachtung der Patienten der SHEP-Studie kann nicht belegen, dass ein unter Chlortalidon aufgetretener Diabetes mellitus harmlos war; dazu waren die

Auftragsnummer: --- A05-09 --- --- Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie ---

Blutdruckwerte zu unterschiedlich (11,1 mm Hg systolisch, 3,4 mm Hg diastolisch; Chlortalidon versus Placebo). Die Aussage auf S. 171 des Vorberichtes, „die Entwicklung eines [medikamenteninduzierten] Diabetes mellitus unter einer Diuretikatherapie führe nicht zu einer Zunahme des Risikos für kardiovaskuläre Komplikationen“ ist daher durch die zitierte Literatur ebenso wenig belegt wie die angebliche Reversibilität der Diabeteserkrankung. Vielmehr gibt es Hinweise, dass sowohl ein vorbestehender als auch ein unter Antihypertensiva neu aufgetretener Diabetes mellitus ein Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen darstellen²⁵.

Basierend auf Elliott et al., 2007, Abb. 3, sind von 100 neuen Fällen von Diabetes mellitus im zeitlichen Zusammenhang mit einer Diuretikagabe 77 Fälle spontan und 23 Fälle durch das Diuretikum induziert. Der Tenor im Vorbericht, das Neuauftreten eines Diabetes mellitus unter Diuretika sei grundsätzlich harmlos, setzt somit schädliche individual- und bevölkerungsmedizinische Signale. Vielmehr ist auf Seiten V, VI, X, 109 und 171 des Vorberichtes darauf hinzuweisen, dass die unter Diuretikagabe gehäuft auftretenden inzidenten Fälle von Diabetes mellitus für Patient und Arzt relevant sind: Sie sind einer Differentialdiagnostik zuzuführen, gegebenenfalls sind Antihypertensiva und/oder Antidiabetika an- oder abzusetzen, und sie treten unter einer das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System hemmenden Therapie seltener auf als spontan erwartet. Letzteres geht ebenfalls aus Elliott et al., 2007, Abb. 3, hervor, wonach von 100 spontanen Neuentwicklungen eines Diabetes mellitus durch eine ACE-Hemmer-basierte Therapie (vs. Placebo) 13 und durch eine Angiotensin-II-Antagonisten-basierte Therapie (vs. Placebo) 26 inzidente Fälle von Diabetes mellitus verhindert werden können.

11. Sartane verglichen mit anderen Wirkstoffgruppen nicht „schlecht untersucht“

Auf S. 143 des Vorberichts wird resümiert: "Zusammenfassend lässt sich für Angiotensin-II-Antagonisten feststellen, dass diese, verglichen mit anderen Wirkstoffgruppen der ersten Wahl, schlecht untersucht sind".

Vergleicht man die Anzahl wissenschaftlicher Publikationen, so schneiden die Angiotensin-II-Antagonisten keineswegs schlecht ab, wie die Ergebnisse folgender Literaturrecherche belegt. Die Suche erfolgte mittels des von DIMDI angebotenen Zugriffs auf Medline und Embase. Der Aufbau einer Suchstrategie für Diuretika, Betablocker, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Antagonisten erfolgte analog der im Vorbericht aufgeführten Suchstrategien. Zusätzlich erfolgte eine Beschränkung auf Hypertonie (mit den Begriffen "blood pressure" und "hypertension", jeweils als Schlagwort und Freitext). Der Suchzeitraum wurde auf den gleichen Zeitraum wie bei den Recherchen im Vorbericht eingegrenzt (01. 01. 1996 - 30. 09. 2006).

Folgende Anzahl an Veröffentlichungen wurden jeweils zu den einzelnen Substanzgruppen ermittelt:

Medline	
1. ACE-Hemmer	15776
2. Diuretika	15310

Auftragsnummer: --- A05-09 --- --- Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie ---

3. Angiotensin-II -Antagonisten	7645
4. Betablocker	6784
5. Kalziumantagonisten	6678

Embase

1. Diuretika	33426
2. ACE-Hemmer	25802
3. Kalziumantagonisten	19411
4. Angiotensin-II-Antagonisten	14276
5. Betablocker	13136

Anzahl der Patienten aus den im Vorbericht aufgeführten Studien:

1. Diuretika	28290
2. Kalziumantagonisten	25042
3. Betablocker	14244
4. Angiotensin-II-Antagonisten	12964
5. ACE-Hemmer	10947

Das Ergebnis zeigt, dass Angiotensin-II-Antagonisten im Bereich der Hypertonie sogar besser untersucht sind als einige erheblich ältere Antihypertensiva-Klassen. Außerdem ist festzuhalten, dass zurzeit eine große Endpunkt-Vergleichsstudie mit einem ACE-Hemmer vs. einem Angiotensin-II-Antagonisten durchgeführt wird (ONTARGET-Studie, Studienstart 2001). Es trifft daher nicht zu, dass Angiotensin-II-Antagonisten "schlecht untersucht" seien. Die Textpassage auf S. 143 des Vorberichts "Zusammenfassend lässt sich für Angiotensin-II-Antagonisten feststellen, dass diese, verglichen mit anderen Wirkstoffgruppen der ersten Wahl, schlecht untersucht sind" ist daher zu streichen.

Anlagen

1. Carides GW. RENAAL Primary Composite Endpoint by Baseline Hypertension Status.
2. Krobot KJ, Phatak HM, Carides GW. Cost savings associated with losartan-based first-line combination therapy in hypertensive patients with type II diabetes and nephropathy in Germany.
3. Lyle P. Blinding and concealment of allocation of drug supplies in the LIFE study.

Referenzen

1. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001;345(12):861-9.
2. Burgess ED, Carides GW, Gerth WC, Marentette MA, Chabot I. Losartan reduces the costs associated with nephropathy and end-stage renal disease from type 2 diabetes: Economic evaluation of the RENAAL study from a Canadian perspective. *Can J Cardiol* 2004;20(6):613-8.
3. Carides GW, Shahinfar S, Dasbach EJ, et al. The impact of losartan on the lifetime incidence of end-stage renal disease and costs in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *Pharmacoeconomics* 2006;24(6):549-58.
4. Herman WH, Shahinfar S, Carides GW, et al. Losartan reduces the costs associated with diabetic end-stage renal disease: the RENAAL study economic evaluation. *Diabetes Care* 2003;26(3):683-7.
5. Levey AS. Use of glomerular filtration rate measurements to assess the progression of renal disease. *Semin Nephrol* 1989;9(4):370-9.

Auftragsnummer: --- A05-09 --- --- Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie ---

6. Ballantyne CM, Blazing MA, Hunninghake DB, et al. Effect on high-density lipoprotein cholesterol of maximum dose simvastatin and atorvastatin in patients with hypercholesterolemia: results of the Comparative HDL Efficacy and Safety Study (CHESS). *Am Heart J* 2003;146(5):862-9.
7. Illingworth DR, Crouse JR, 3rd, Hunninghake DB, et al. A comparison of simvastatin and atorvastatin up to maximal recommended doses in a large multicenter randomized clinical trial. *Curr Med Res Opin* 2001;17(1):43-50.
8. Nissen SE, Tuzcu EM, Schoenhagen P, et al. Effect of intensive compared with moderate lipid-lowering therapy on progression of coronary atherosclerosis: a randomized controlled trial. *Jama* 2004;291(9):1071-80.
9. Raggi P, Davidson M, Callister TQ, et al. Aggressive versus moderate lipid-lowering therapy in hypercholesterolemic postmenopausal women: Beyond Endorsed Lipid Lowering with EBT Scanning (BELLES). *Circulation* 2005;112(4):563-71.
10. Bloom BS. Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy. *Clin Ther* 1998;20(4):671-81.
11. Bourgault C, Senecal M, Brisson M, Marentette MA, Gregoire JP. Persistence and discontinuation patterns of antihypertensive therapy among newly treated patients: a population-based study. *J Hum Hypertens* 2005;19(8):607-13.
12. Conlin PR, Gerth WC, Fox J, Roehm JB, Bocuzzi SJ. Four-Year persistence patterns among patients initiating therapy with the angiotensin II receptor antagonist losartan versus other antihypertensive drug classes. *Clin Ther* 2001;23(12):1999-2010.
13. Erkens JA, Panneman MM, Klungel OH, van den Boom G, Prescott MF, Herings RM. Differences in antihypertensive drug persistence associated with drug class and gender: a PHARMO study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005;14(11):795-803.
14. Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A. Rate and determinants of 10-year persistence with antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2005;23(11):2101-7.
15. Degli Esposti E, Sturani A, Di Martino M, et al. Long-term persistence with antihypertensive drugs in new patients. *J Hum Hypertens* 2002;16(6):439-44.
16. Degli Esposti L, Degli Esposti E, Valpiani G, et al. A retrospective, population-based analysis of persistence with antihypertensive drug therapy in primary care practice in Italy. *Clin Ther* 2002;24(8):1347-57; discussion 6.
17. Mazzaglia G, Mantovani LG, Sturkenboom MC, et al. Patterns of persistence with antihypertensive medications in newly diagnosed hypertensive patients in Italy: a retrospective cohort study in primary care. *J Hypertens* 2005;23(11):2093-100.
18. Burke TA, Sturkenboom MC, Lu SE, Wentworth CE, Lin Y, Rhoads GG. Discontinuation of antihypertensive drugs among newly diagnosed hypertensive patients in UK general practice. *J Hypertens* 2006;24(6):1193-200.
19. Wachtell K, Hornestam B, Lehto M, et al. Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with a history of atrial fibrillation: The Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005;45(5):705-11.
20. ALLHAT. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. <http://allhat.uth.tmc.edu/Health/HealthFAQClinician.aspx?SubSite=Hlth#1>, zuletzt besucht am 17. März 2007.
21. Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM). Arzneimittelinformationssysteme (AMIS) - Öffentlicher Teil (AJ29).
22. Düsing R. Old or new antihypertensive drugs Consequences from ALLHAT *Dtsch Med Wochenschr* 2003 128(5):214-6.
23. Barzilay JI, Davis BR, Cutler JA, et al. Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Archives of internal medicine* 2006;166(20):2191-201.
24. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369(9557):201-7.
25. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004;43(5):963-9.

4.2.21 Novartis

Autoren:

Hanns J. Schultes

Dr. Renate Handrock

Dr. Dieter Götte

Christian Sieder

Dr. Hari Sven Krishnan

Adresse:

Novartis Pharma GmbH

Hanns J. Schultes

Roonstraße 25

90429 Nürnberg

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

Zusammenfassung

Der Vorbericht spricht eine Empfehlung für Diuretika (Thiazide und Chlorthalidon) als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit Hypertonie aus. Wir sind der Meinung, dass aufgrund erheblicher methodischer Fehler, aufgrund von Ausschluss wichtiger weiterer Evidenz sowie aufgrund von Interpretationsfehlern von Studiendaten diese für Diuretika beanspruchte exponierte Stellung gegenüber den anderen Wirkstoffklassen nicht gerechtfertigt ist.

Die Änderung des Berichtsplans dahingehend, dass Wirkstoffgruppen anstelle von Wirkstoffen untersucht wurden, ist nicht nur formal, sondern auch aus wissenschaftlicher Sicht und unter Berücksichtigung von evidenzbasierter Medizin unzulässig. Eine wie im Vorbericht vorgenommene derartig verallgemeinerte Schlussfolgerung lässt sich daraus nicht ableiten. Die getroffene Auswahl von nur 16 Endpunktstudien beruht auf willkürlichen Einschlusskriterien des Berichtsplans und führt zur Ausblendung wichtiger Evidenz. Fünf der in den Vorbericht eingeschlossenen Studien erfüllen die Einschlusskriterien des Berichtsplans nicht und müssten konsequenterweise aus der Bewertung ausgeschlossen werden. Die ALLHAT-Studie weist erhebliche Mängel auf, wird aber als einzige Studie „ohne Mängel“ eingestuft und ist die wesentliche Grundlage für die im Vorbericht gezogene Schlussfolgerung. Die Bedeutung der unter Diuretika erheblich erhöhten Diabetes-Inzidenz wird aufgrund der Ausblendung wichtiger weiterer Daten nicht erkannt. Weitere, für den Erfolg der Therapie ganz entscheidende Parameter wie Unterschiede in der Verträglichkeit und Therapietreue der Substanzklassen werden nur unzureichend oder gar nicht gewürdigt. Gerade bei einer Erkrankung, die so schlechte Erfolgsquoten hinsichtlich Blutdruckkontrolle aufweist, dazu in der Regel für den Patienten über viele Jahre symptomlos verläuft, ist die Berücksichtigung dieser Parameter von ganz entscheidender Bedeutung für den Erfolg der Therapie. Nicht zuletzt wird im Vorbericht völlig vernachlässigt, dass die Auswahl eines geeigneten Antihypertensivums vor allem auf Basis der Komorbiditäten und des Alters des Patienten erfolgen muss und bei nur ca. 30% der Hypertoniker eine Monotherapie ausreichend ist.

Daher sind Valsartan und die anderen Sartane neben Diuretika, Betablockern, Kalziumantagonisten und ACE-Hemmern die Therapeutika der ersten Wahl zur Behandlung der Hypertonie unter Berücksichtigung differentialtherapeutischer Gesichtspunkte. Diese Position spiegelt sich auch in den aktuellen Empfehlungen der Hypertonie-Leitlinien wider.

Wir haben unsere Stellungnahme anhand der drei, vom IQWiG vorgegebenen Gliederungspunkte strukturiert. Zur Generierung einer klaren Argumentationslinie haben wir nur die Reihenfolge dahingehend geändert, dass wir zuerst Stellung zur projektspezifischen Methodik beziehen, dann zur Bewertung und Interpretation der eingeschlossenen Studien und zuletzt zusätzliche, relevante Studien aufführen.

1. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung.

Unsere Hauptkritikpunkte am Verfahren beziehen sich in diesem Abschnitt auf die vorgenommene Auftragsänderung, die Einschlusskriterien des Berichtsplans sowie die Intransparenz des Verfahrens.

1.1 Änderung des Auftrags während der Erstellung des Vorberichts

Während der Erstellung des Vorberichts wurde der Auftragstitel dahingehend geändert, dass nicht mehr von der „Vergleichenden Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver **Wirkstoffe**“ die Rede ist, sondern von „[...] **Wirkstoffgruppen**“. Das IQWiG extrapoliert die im Vorbericht analysierten Studien zu bestimmten Wirkstoffen auf die gesamte Wirkstoffklasse. Evidenzbasierte Medizin bedeutet aber genau das Gegenteil: Nur für den Wirkstoff, für den der Nachweis der Wirksamkeit und Sicherheit erbracht worden ist, gilt auch die getroffene Aussage. Man kann gewiss nicht beanspruchen, dass innerhalb so heterogener Substanzklassen wie die der Diuretika, der Kalziumantagonisten oder der Beta-Blocker die für Chlorthalidon erzielten Studienergebnisse genauso für Hydrochlorothiazid gelten, die für Amlodipin genauso für Nifedipin oder Verapamil, die für Atenolol genauso für Carvedilol. Der Rückschluss der beobachteten Evidenz eines Wirkstoffes auf alle anderen Vertreter der Substanzklasse muss daher mit größter Vorsicht und unter Berücksichtigung der pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Unterschiede getroffen werden, auf keinen Fall aber darf er pauschal vorgenommen werden.

Ein weiterer wichtiger und im Vorbericht unberücksichtigter Aspekt in diesem Zusammenhang ist die Frage der Dosisäquivalenz der einzelnen Substanzen. Aus der Literatur ist bekannt (z.B. Ernst et al., 2006),

dass z.B. Chlorthalidon 25 mg mindestens so blutdruckwirksam ist wie Hydrochlorothiazid 50 mg. Eine generelle Extrapolation der Chlorthalidon-Ergebnisse der ALLHAT-Studie auf Hydrochlorothiazid darf nicht unter Außerachtlassung dieses Aspektes erfolgen.

1.2 Nichtanwendung internationaler Standards bzgl. Einschlusskriterien

Insgesamt muss festgehalten werden, dass im Rahmen des Bewertungsverfahrens internationale Standards nicht berücksichtigt wurden. So orientieren sich die Empfehlungen des NICE-Instituts nicht ausschließlich an Endpunktstudien, sondern berücksichtigen in Ermangelung besserer Evidenz auch Surrogatstudien bei spezifischen Fragestellungen. Hier kann beispielhaft die korrespondierende Guideline „Hypertension“ (CG34) des NICE angeführt werden, in der auch der Surrogatparameter Blutdrucksenkung zur Klärung der Frage nach dem Nutzen der verschiedenen Wirkstoffklassen bei der Behandlung von unter 55-Jährigen zugelassen wird. Dies steht in starkem Kontrast zum Vorgehen des IQWiG im aktuellen Vorbericht. Die Folgen der Nicht-Berücksichtigung internationaler Standards werden bei den Ergebnissen der IQWiG-Bewertung sichtbar. Eine **derartige Hervorhebung der Diuretika** aus den untersuchten Wirkstoffgruppen, wie sie das IQWiG im Vorbericht vorgenommen hat, **wurde im internationalen Umfeld nicht vorgenommen**. Vielmehr wird den untersuchten Wirkstoffen eine vergleichbare Wirksamkeit zugeschrieben (siehe z.B. Schweden – SBU, Frankreich - HAS), oder aber es erfolgt eine differenzierte Betrachtung unterschiedlicher Patientengruppen (z.B. nach Alter, siehe UK – NICE). Interessant ist auch der Vergleich der Studienelektion in diesem Verfahren mit der Studienelektion im Verfahren zu den Cholinesterasehemmern: Obwohl im Bereich der Antihypertensiva deutlich mehr Studien vorliegen als bei den Cholinesterasehemmern, wurden im Rahmen des Vorberichts sowohl absolut, als auch relativ gesehen wesentlich weniger Studien eingeschlossen. Die Berücksichtigung von nur 16 randomisierten, kontrollierten Studien bei über 2700 recherchierten Zitaten zeigt die äußerst eingeschränkte Auswahl der für diese Bewertung herangezogenen Daten.

Auch haben die nationalen und internationalen Leitlinien der Fachgesellschaften bei der Bewertung der antihypertensiven Therapie durch das IQWiG keine Berücksichtigung gefunden. Diese Leitlinien empfehlen nämlich die gleichberechtigte Anwendung der hier untersuchten Wirkstoffgruppen unter differentialtherapeutischen Gesichtspunkten.

Die in den 16 Studien eingeschlossenen Patienten stellen nur ein Teilkollektiv (z.B. Alters- und Risikoverteilung) der Gesamtheit der Hypertoniker dar. Auf Basis dieser Daten lässt sich entgegen des Fazits des Vorberichtes keine für alle Hypertoniker allgemein gültige Therapieempfehlung aussprechen (s. auch NICE-Empfehlung).

1.2.1 Kritik an der Festlegung der Mindestfallzahl und Behandlungsdauer

Die bereits im Berichtsplan festgelegten Mindestfallzahlen von n=500 und einer Mindestbeobachtungsdauer von einem Jahr bzw. 1000 Patientenjahren für die Berücksichtigung einzelner Studien erscheinen willkürlich und sind an keiner Stelle begründet. Es ist ja gerade die methodische Stärke einer Metaanalyse, die vorhandene Evidenz aus mehreren, auch kleineren Studien zu extrahieren und zu bündeln, auch wenn diese für sich alleine nicht genügend Überzeugungskraft aufbringen mögen. Durch die artifiziellen Ein-/ Ausschlusskriterien wird **vorhandene Evidenz systematisch ausgeblendet**. Selbst wenn man nur die in der Hypertonie vorhandenen randomisierten, kontrollierten Endpunktstudien betrachtet, so muss man feststellen, dass so wichtige große Studien wie z.B. ASCOT, ANBP2 und STOP im IQWiG-Vorbericht keine Berücksichtigung fanden, dagegen aber durchaus in die Beurteilung durch das NICE eingegangen sind. Diese Studien wurden z.T. deswegen ausgeschlossen, weil ein Vergleich von „alten“ (z.B. Betablocker und Diuretika) mit „neuen“ (ACE-Hemmern, AT1-Rezeptor-Antagonisten, Kalziumantagonisten) Antihypertensiva-Kombinationen erfolgte. Da die Mehrzahl der Hypertoniker mehrere Antihypertensiva benötigt, um einen kontrollierten Blutdruck zu erreichen, darf die Evidenz aus diesen Studien daher nicht ausgeblendet werden. So waren z.B. in der ASCOT-Studie Kalziumantagonist plus ACE-Hemmer der Kombination aus Betablocker und Diuretikum in vielen Endpunkten (u.a. in der Gesamtmortalität) signifikant überlegen.

1.2.2 Kritik an der fehlenden Differenzierung der Einschlusskriterien in Abhängigkeit von der Zielgröße

Es erscheint fraglich, ob ein einheitlicher Kanon von Ein-/Ausschlusskriterien für so unterschiedliche Fragestellungen wie 'Reduktion der Mortalität/Morbidität' und 'Erhalt/Besserung der krankheitsbezogenen Lebensqualität und Therapiezufriedenheit' überhaupt sinnvoll ist. Stattdessen ist zu fordern, dass für jede Fragestellung separat definiert wird, welche Art von Evidenz zur Beantwortung dieser Frage angemessen und geeignet ist. Insbesondere **zur Untersuchung von krankheitsbezogener Lebensqualität und Verträglichkeit** ist die Beschränkung auf randomisierte klinische Studien kontraproduktiv. Hier sollte **auch die Evidenz aus anderen Studientypen** wie offenen Beobachtungsstudien sowie anderen versorgungswissenschaftlichen Untersuchungen in die Analyse und Auswertung einbezogen werden. Zudem fordern wir die Berücksichtigung von Therapietreue als weiteren patientenrelevanten Parameter,

da eine erhöhte Therapietreue bei nachgewiesener Wirksamkeit zu einem verbesserten Therapieeffekt führt. Aufgrund einer lebenslang erforderlichen Hypertonie-Behandlung bei gleichzeitig geringem Leidensdruck kommt diesem Parameter eine besondere Bedeutung zu.

1.2.3 Abweichung eingeschlossener Studien vom Berichtsplan

Die ALLHAT-Studie erfüllt das Einschlusskriterium E2 (s. auch Vorbericht S. 5, Abschnitt 4.1.2) nicht. Der Prüfarzt konnte für die 1. Stufe der Kombination eine Auswahl aus drei vorgegebenen Antihypertensiva treffen, so dass hier nicht automatisch die Kombinationsbehandlung der Prüfintervention auch der Vergleichsbehandlung entsprach. Zudem war die zusätzliche offene Gabe der primär untersuchten Wirkstoffgruppen, also Thiazid-Diuretika, Kalziumkanalblocker und ACE-Inhibitoren durch das Protokoll erlaubt, sofern klinisch indiziert. De facto gab es in allen 3 Behandlungsgruppen ein beträchtliches Medikations-Cross-over (zwischen 22,2% und 24,2%). Genau aus diesem Grund wurde aber die ANBP2-Studie aus der Bewertung ausgeschlossen, in der sich ein Vorteil des ACE-Hemmers gegenüber dem Diuretikum zeigte.

Die 3 Studien HAPPHY, MRC und NICS-EH erfüllen ebenfalls das Einschlusskriterium E2 nicht. Sie wurden mit Bendroflumethiazid oder Trichlormethiazid als Primärtherapeutika durchgeführt. Beide Diuretika sind in Deutschland keine zugelassenen Monotherapeutika.

In der INSIGHT-Studie wurde in der Interventionsgruppe kein Monotherapeutikum untersucht, sondern die Kombination aus Hydrochlorothiazid und Amilorid.

1.3 Fehlende Transparenz des Verfahrens

Die Transparenz des Bewertungsverfahrens steht nicht im Einklang mit der international üblichen Praxis. So wurden der pharmazeutischen Industrie im Rahmen der Erstellung des Vorberichts bislang keinerlei Beteiligungsmöglichkeiten wie z.B. Kommentierung des Berichtsplans oder Bereitstellung bislang noch unveröffentlichter Studien eingeräumt. Die mangelnde Transparenz trifft ebenso auf die Involvierung von Patientenvertretern zu.

An dieser Stelle möchten wir darauf hinweisen, dass die Forderungen nach Anwendung internationaler Standards sowie Einbeziehung von pharmazeutischer Industrie und Patientenvertretern bereits in dem am 1. April 2007 in Kraft tretenden GKV-WSG verankert sind und daher in diesem laufenden Verfahren Berücksichtigung finden müssen.

2. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien

2.1. Kritik an der Interpretation der ALLHAT

Das Fazit des Vorberichtes stützt sich maßgeblich auf die Ergebnisse der ALLHAT. Diese wiederum wird im Vorbericht als **einzige** Studie „ohne Mängel“ eingestuft.

Wie auch in der Literatur bereits vielfach und zu Recht angeführt, weist das Design der ALLHAT durchaus einige Mängel auf, die die daraus abgeleitete Schlussfolgerung für die Diuretika als antihypertensive Primärtherapie in Frage stellen. So hat das **Design von vornherein die Diuretika bzgl. der Endpunkte begünstigt**. Hypertensive Patienten mit kardiovaskulären Komorbiditäten sind besonders empfindlich gegenüber einer Volumenbelastung. So bestand nur in der Chlorthalidon-Gruppe aufgrund des Wirkmechanismus des Diuretikums die Chance, den Volumenstatus unter Kontrolle zu halten. Durch die Vorgabe, die Primärtherapien erst bis zur maximalen Dosis zu titrieren, bevor ein zweites Agens gegeben werden durfte, wurde Patienten in der Lisinopril- oder Amlodipin-Gruppe das wichtige Diuretikum vorenthalten. Hier sind Endpunkte generiert worden, die bei standardgemäßer Therapie (zeitgemäße Diuretikagabe) voraussichtlich hätten vermieden werden können.

Des Weiteren spiegeln die in der ALLHAT-Studie **eingesetzten Wirkstoffkombinationen weder gängige ärztliche Praxis noch pharmakologische Sinnhaftigkeit** wider: Während die Zugabe eines Beta-Blockers oder zentralen Sympatholytikums durchaus sinnvoll für das primär zum Einsatz kommende Diuretikum und auch für das Dihydropyridin ist, so wäre z.B. in der Lisinopril-Gruppe die Option einer Kombination mit Diuretikum (und Kalziumantagonisten) klinisch sinnvoll und notwendig gewesen im Gegensatz zur in der ALLHAT-Studie vorgegebenen Kombination mit Sympatholytika. Die vorgegebenen unüblichen Kombinationen haben auch zur schlechteren Blutdruckreduktion in der Lisinopril-Gruppe beigetragen. In der Chlorthalidon-Gruppe wurde eine um 2 mmHg systolisch bessere Blutdrucksenkung gegenüber der Lisinopril-Gruppe erzielt. In der Subgruppe der Afro-Amerikanern betrug der Unterschied sogar 4 mmHg zugunsten von Chlorthalidon. Die Unterschiede in der Blutdrucksenkung von 2-4 mmHg

sowie in der Kontrollrate zwischen der Lisinopril- und Chlorthalidon-Gruppe müssen zumindest teilweise für die beobachteten Unterschiede in den Endpunkten verantwortlich gemacht werden.

Die Patientenpopulation der ALLHAT-Studie bestand zu **einem Drittel aus Afro-Amerikanern**. Dennoch wird die Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Deutschland zu keinem Zeitpunkt angezweifelt. Es ist bekannt, dass Afro-Amerikaner auf Diuretika gut reagieren, aber aufgrund ihrer genetischen Veranlagung (erniedrigtes Renin-System) auf RAAS-Hemmer, also auch Beta-Blocker, schlechter ansprechen als Nicht-Afro-Amerikaner. Dies ist auch vor dem Hintergrund zu sehen, dass Beta-Blocker die am häufigsten eingesetzten add-on Therapeutika in allen drei Behandlungsgruppen waren. Deshalb gehörte eine Auswertung nach Rasse zu den vordefinierten Subgruppenanalysen der ALLHAT-Studie. In der Arbeit von Wright et al. (2005) wird diese Subgruppenanalyse mit einem Cox-Modell durchgeführt, welches zusätzlich noch die Interaktion zwischen ethnischer Zugehörigkeit und Behandlung enthielt. Diese Analyse ist der Fragestellung adäquat und entspricht den Forderungen des IQWiG-Methodenpapiers: „Eine wichtige Indikation für Subgruppenanalysen stellt eine mögliche Heterogenität des Effekts in verschiedenen, klar voneinander abgrenzbaren Patientenpopulationen dar. Gibt es a priori Kenntnisse über einen möglichen Effektmодifikator (...), so ist es sogar erforderlich, eine mögliche Heterogenität bezüglich des Effekts in den verschiedenen Patientengruppen zu untersuchen. Ist eine solche vorhanden, so ist der geschätzte Gesamteffekt über alle Patienten nicht sinnvoll interpretierbar.“ (Methodenpapier V2.0 vom 19.12.2006, S.8). In der genannten Analyse zeigte sich für den Vergleich Lisinopril vs. Chlorthalidon eine signifikante Interaktion zwischen ethnischer Zugehörigkeit und Behandlung bzgl. der Endpunkte kombinierte kardiovaskuläre Erkrankungen ($p=0,04$) und Insult ($p=0,01$). Für diese beiden Endpunkte unterscheidet sich also der Therapieeffekt in der Gruppe der Afro-Amerikaner von dem in der Gruppe der Nicht-Afro-Amerikaner. Für beide Endpunkte zeigt sich eine signifikante Überlegenheit des Diuretikums in der Gruppe der Afro-Amerikaner, nicht jedoch in der Gruppe der Nicht-Afro-Amerikaner. Wenn man die Ergebnisse der ALLHAT-Studie für Deutschland geltend machen möchte, so dürften dafür – laut IQWiG Methodenpapier – nur die Ergebnisse der nichtschwarzen Patientengruppe herangezogen werden, und in dieser zeigt sich kein Vorteil für Chlorthalidon bzgl. dieser Endpunkte.

Der Unterschied im Auftreten einer **Herzinsuffizienz** unter Amlodipin vs. Chlorthalidon muß ebenfalls hinterfragt werden. Die ausschließlich klinisch gestellte Diagnose Herzinsuffizienz wurde **nicht von einem unabhängigen Endpunktkomitee adjudiziert**; das Auftreten von Unterschenkelödemen war eines der geforderten Befundkriterien. In der ALLHAT Studie wurden die Patienten sofort nach Randomisierung ohne eine so genannte „Washout“-Phase mit der zugeteilten antihypertensiven Medikation behandelt. Bei den Patienten, die als Vormedikation ein Diuretikum oder einen ACE-Hemmer erhielten, könnte das Absetzen dieser Therapie im Austausch gegen Amlodipin eine latent vorbestehende Herzinsuffizienz offenbart haben. Es ist denkbar, dass die spezifische Nebenwirkung der Dihydropyridin-Kalziumantagonisten, Knöchelödeme, als Symptome einer Herzinsuffizienz fehlinterpretiert wurden. Sowohl die relativ hohe absolute Frequenz des Endpunktes Herzinsuffizienz als auch dessen kumulative Ereignisrate bestätigen diesen Einwand, da die Kurven zwischen Chlorthalidon und Amlodipin praktisch nur während der ersten Wochen auseinander gehen und dann parallel verlaufen.

Weitere Einwände gegen das Design der Studie und die Interpretation der Ergebnisse beziehen sich auf die Tatsache, dass mit Chlorthalidon und Amlodipin im Gegensatz zu Lisinopril zwei extrem langwirksame Antihypertensiva eingesetzt wurden. Langwirksame Substanzen besitzen Vorteile im Hinblick auf die häufigsten Fehler bei der Medikamenteneinnahme, verspätete Einnahme bzw. Auslassen eines Medikationszeitpunktes.

Die ethnische Zusammensetzung des Patientenkollektivs, ungleiche Blutdrucksenkung insbesondere zum Nachteil des ACE-Hemmers und unübliche Zusatztherapien zumindest für die Lisinopril-Gruppe stellen einige der generalisierten Schlussfolgerungen der ALLHAT-Studie in Frage.

2.2. Kritik an der Interpretation der Relevanz des Neuauftretens von Diabetes mellitus

Das IQWiG bewertet das **Neuauftreten eines Diabetes mellitus** als eine unerwünschte Arzneimittelwirkung und **nicht als Endpunkt** und berücksichtigt dessen medizinische Bedeutung im Vergleich zu den anderen Endpunkten **nicht angemessen**: Mit einem Diabetes mellitus sind eine Vielzahl von Komplikationen verbunden, die die Lebensqualität deutlich herabsetzen. Zu nennen sind hier der massive Anstieg des kardiovaskulären Risikos, des Risiko einer progredienten und letztendlich terminalen Niereninsuffizienz, des Risikos von Erblindung, Polyneuropathien und vaskulären Zirkulationsstörungen bis hin zur Amputation von Gliedmaßen. Das IQWiG kommt zu dem Schluss, dass das unter Diuretika signifikant häufiger beobachtete Neuauftreten eines Diabetes mellitus keine klinische Relevanz habe, da sich dieses nicht in einem Unterschied in der Häufigkeit der Endpunkte manifestiere. Wir halten diese **Verharmlosung der diabetogenen Effekte der Diuretika** für nicht zulässig und falsch. Die Observationszeit der verschiedenen Studien betrug in der Regel zwischen 4 und 5 Jahre, eine

Zeitspanne, innerhalb derer gerade einmal die Neumanifestation des Diabetes mellitus detektiert werden kann. Die Auswirkungen eines neu aufgetretenen Diabetes mellitus auf kardiovaskuläre Endpunkte sind mitunter erst nach 10 Jahren und mehr zu erkennen (Fox et al., 2004). Die fehlende klinische Relevanz, die das IQWiG der vermehrten Diabetes-Inzidenz unter Diuretika beimisst, wird u.a. mit der SHEP-Studie begründet (Kostis et al., 2005). Hier war die Diabetes-Inzidenz unter dem Diuretikum höher, die Häufigkeit der Endpunkte allerdings geringer. Dies verwundert nicht, da es sich bei der SHEP-Studie um eine Placebo-kontrollierte Studie handelt, bei der ein immenser mittlerer systolischer Blutdruckunterschied zwischen den Gruppen von 12 mmHg herrschte. Die Studie belegt damit nur, dass eine Blutdrucksenkung gegenüber einem Placebo Endpunkte verringert, weitere Schlüsse auf den Einfluss der Diabetes-Inzidenz sind daher aufgrund des Blutdruckunterschiedes mehr als fragwürdig.

Die **ALLHAT-posthoc Analyse** (Barzilay et al., 2006) hat gezeigt, dass – wie auch im Vorbericht dargelegt - das Risiko nach 2 Jahren einen Diabetes mellitus neu zu entwickeln, unter Lisinopril um 45% und unter Amlodipin um 27% statistisch signifikant geringer ist als unter Chlorthalidon. Vergleicht man alle Patienten, die innerhalb von 2 Jahren nach Studienbeginn einen Diabetes mellitus neu entwickelten gegenüber denen mit Normoglykämie nach 2 Jahren, so tritt der Einfluss auf die Endpunkte deutlich zutage: **Patienten mit neu aufgetretenem Diabetes mellitus entwickelten statistisch signifikant häufiger eine koronare Herzkrankheit.** Bis auf den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt gibt es ferner beim Schlaganfall, bei der Gesamtmortalität, bei der Herzinsuffizienz und bei der Niereninsuffizienz einen Trend zur Erhöhung des Risikos bei Patienten, die einen neuen Diabetes mellitus entwickeln. Es ist davon auszugehen, dass lediglich aufgrund der kurzen Beobachtungszeit (Diagnose des Diabetes mellitus im Jahr 2 bei einer mittleren Beobachtungszeit von insgesamt 4,9 Jahren) keine Signifikanz für diese Endpunkte erreicht wurde.

Zur Beurteilung von Unterschieden zwischen den 3 Behandlungsgruppen muss die **post-hoc Auswertung der ALLHAT** methodisch kritisch beleuchtet werden: Hier **wird** das – sonst für das IQWiG so unverzichtbare - **Prinzip des Vergleichs randomisierter Gruppen verlassen.** Obwohl die Daten aus einer randomisierten Studie stammen, werden hier nicht randomisierte Gruppen verglichen, sondern die Patienten innerhalb ihrer Behandlungsgruppe mit- und ohne neu auftretendem Diabetes bzgl. ihres Risikos. Im Chlorthalidonarm ist – im Unterschied zur Gesamtpopulation und zur Lisinoprilgruppe - die Risikoerhöhung durch neu aufgetretenen Diabetes für koronare Herzerkrankung nicht signifikant; daraus wird geschlossen, dass dann das Risiko kardiovaskulärer Ereignisse durch Diuretika-induzierten Diabetes nicht erhöht wird. Dieser Schluss ist falsch und unzulässig. Das Gruppierungsmerkmal „new onset of Diabetes Y/N“ ist ja nicht ein unabhängiges, der Behandlung vorausgesetztes Baselinecharakteristikum der Patienten, sondern wird stattdessen durch die Behandlung mit induziert. Das IQWiG-Methodenpapier stellt für solche Merkmale zu Recht fest: „Darüber hinaus sind die Ergebnisse von Subgruppenanalysen nicht interpretierbar, wenn das subgruppenbildende Merkmal nach Therapiebeginn (Randomisierung) erhoben wurde“ (Methodenpapier V2.0 vom 19.12.2006, S. 7). Und selbst bei dieser Auswertung ist im Chlorthalidonarm das Risiko für Diabetiker mit einer HR von 1,46 (obere Grenze des 95% KI: 2,42!) für koronare Herzkrankheit deutlich erhöht und daher nicht aufgrund der fehlenden statistischen Signifikanz klinisch irrelevant. Es wäre allgemein wünschenswert, das IQWiG würde sich bei seiner aggregierenden Interpretation einzelner Studienergebnisse mehr auf das Abschätzen von Effektgrößen konzentrieren, als mit der vereinfachenden Dichotomie ‚signifikant – nicht signifikant‘ die Gleichheit zweier Gruppen zu suggerieren.

Da die in den Vorbericht aufgenommenen Studien die **Auswirkungen der Neumanifestation des Diabetes mellitus** unter antihypertensiver Therapie **aufgrund der zu kurzen Observationszeit nicht detektieren konnten**, halten wir es für unabdinglich, weitere Literaturquellen zur umfassenderen Beurteilung der Folgen des Diabetes mellitus heranzuziehen: Der Einfluss eines durch Diuretika oder Betablocker induzierten erhöhten Blutzuckerspiegels auf die koronare Herzkrankheit wurde nicht nur in der ALLHAT-Studie, sondern auch in weiteren Studien nachgewiesen, die deutlich längere Untersuchungszeiten umfassten:

In einer prospektiven Kohorten-Studie in Upsala, Schweden, die das Ziel hatte, Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen zu identifizieren, wurden 2322 Männer eingeschlossen und im Mittel 17,4 Jahre beobachtet. Bei Patienten, die eine antihypertensive Behandlung vor allem mit Betablockern und/oder Diuretika erhielten, war **ein erhöhter Blutzuckerspiegel ein signifikanter unabhängiger Risikofaktor für das Erleiden eines akuten Myokardinfarktes** ($p=0,0001$) im Vergleich zu Männern, die keine solche antihypertensive Therapie erhielten (Dunder et al., 2003). Bei Patienten mit hohem kardiovaskulären Risiko ($n=31546$) und ohne Herzinsuffizienz war ferner ein erhöhter Nüchternglukosespiegel ein unabhängiger Risikofaktor für eine Hospitalisierung aufgrund von Herzinsuffizienz (Held et al. 2007). Hu et al. (2002) untersuchten über 20 Jahre 117.629 Patientinnen, bei denen bisher keine kardiovaskulären Erkrankungen bekannt waren. Bei Frauen, die einen Diabetes

mellitus während der Beobachtungszeit entwickelten, war das Risiko für einen Herzinfarkt oder Schlaganfall vor der Diagnosestellung des Diabetes mellitus 2,82-fach erhöht im Vergleich zu Patientinnen, die über die gesamte Laufzeit keinen Diabetes mellitus entwickelten. Nach der Diagnosestellung stieg das Risiko auf das 3,71-fache an. Diabetikerinnen bei Studienbeginn hatten ein 5,02-fach erhöhtes Risiko. Daraus lässt sich ableiten, dass Patienten, die einen Diabetes mellitus entwickeln, bereits vor dessen Diagnosestellung ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko haben. Eine Therapie, welche die Wahrscheinlichkeit für die Entstehung eines Diabetes mellitus reduziert (z.B. ACE-Hemmer und AT1-Rezeptor-Antagonist) wäre damit gegenüber einer Therapie zu bevorzugen, die eine Neumanifestation eines Diabetes mellitus fördert (z.B. Diuretika oder Betablocker). In einer Metaregressionsanalyse von Coutinho et al. (1999) mit 95.783 Patienten über 12,4 Jahre wurde untersucht, inwieweit der Nüchternblutzucker in Zusammenhang mit kardiovaskulären Ereignissen steht. Hier zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang ($p \leq 0,001$): Bei einem erhöhten Nüchternblutzucker-Spiegel von 110mg/dl war das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse um 33% erhöht gegenüber einem Nüchternblutzucker-Spiegel von 75mg/dl. Aldermann et al. (1999) zeigten in einer Analyse mit 6886 Patienten, dass es bei Patienten, die häufig Diuretika einnehmen, zu einem stärkeren Anstieg der Blutglukose kommt verglichen mit Patienten mit seltener Diuretika-Einnahme. Bei den Patienten, die hohe Blutzuckerspiegel aufwiesen und häufig Diuretika einnahmen, kam es zu signifikant ($p=0,008$) mehr kardiovaskulären Ereignissen als bei Patienten, die selten Diuretika einnahmen.

Weiter führt das IQWiG im Vorbericht an, dass die durch Diuretika induzierte Blutzuckererhöhung durch medikamentöse Interventionen zur Reduktion des Diuretikum-bedingten Kalium-Verlustes relevant reduziert oder verhindert werden könne. Dies steht jedoch im Widerspruch zu den Ergebnissen der in den Vorbericht eingeschlossenen INSIGHT-Studie (Brown et al., 2000). Die Therapie mit dem kaliumsparenden Diuretikum Amilorid plus Hydrochlorothiazid gegenüber dem Kalziumantagonisten Nifedipin bei 6321 Patienten belegte eine signifikant erhöhte Inzidenz des Diabetes mellitus unter der Kombination aus Thiazid- und kaliumsparendem Diuretikum ($p=0,02$). **Es bedarf also eines höheren Aufwandes als einer Kombination mit einem kaliumsparenden Diuretikum, um die negativen Effekte der Thiazide zu kompensieren.** Das vom IQWiG vorgeschlagene Prozedere, zusätzlich Kaliumpräparate oder weitere Medikamente zur Kompensierung des Diuretika-induzierten Kaliumverlustes einzunehmen, ist gewiss nicht im Interesse des Patienten, da mit steigender Medikamentenzahl die Therapietreue der Patienten abnimmt. Zudem kann der Diuretika-induzierte renale Kaliumverlust mit Hypokaliämie in Studiensituationen wie z.B. ALLHAT frühzeitig diagnostiziert und behandelt werden. Es darf bezweifelt werden, dass eine solche engmaschige Kontrolle bei breitem Einsatz von Diuretika als Primärtherapie der Hypertonie in der Praxis umsetzbar ist.

Weitere Daten, die dagegen sprechen, dass es sich bei der Blutzuckererhöhung um einen reinen Laboreffekt handelt, stammen aus der ALPINE-Studie (Lindholm et al., 2003). Hier zeigte das Candesartan-basierte Behandlungsregime eine Verbesserung der Glukosetoleranz im oralen Glukosetoleranztest, während das Hydrochlorothiazid-basierte Regime eine signifikante Verschlechterung erfuhr.

Im Gegensatz zu Diuretika und Beta-Blockern **zeigen Hemmer des Renin-Angiotensin-Systems wie ACE-Hemmer und AT1-Rezeptor-Antagonisten deutliche Vorteile bzgl. der Neuinzidenz von Diabetes mellitus.** Mehrere Meta-Analysen wie z.B. Cheung et al. (2006), Abuissa et al. (2005) und Scheen et al. (2004) haben eine signifikante Überlegenheit von ACE-Hemmern und AT1-Rezeptor-Antagonisten bezüglich des Neuauftretens von Diabetes mellitus gezeigt. Die erst kürzlich publizierte Netzwerk-Metaanalyse (Elliott and Meyer, 2007a) mit 22 randomisierten Studien und 143.153 Patienten belegt eindrucksvoll das hochsignifikante, um 43% geringere Risiko für die Neuentstehung eines Diabetes mellitus bei AT1-Rezeptor-Antagonisten gegenüber Diuretika ($p < 0,0001$). ACE-Hemmer reduzierten das Risiko hochsignifikant um 33% ($p < 0,0001$), Kalziumantagonisten signifikant um 25% ($p = 0,002$). Unter Placebo war das Risiko für einen neu auftretenden Diabetes mellitus gegenüber dem Diuretikum um 23% verringert ($p = 0,009$). Betablocker wiesen im Vergleich zum Diuretikum ein um 10% niedrigeres Risiko auf, dass jedoch nicht statistisch signifikant war. Wie schon vom IQWiG im Vorbericht selbst beschrieben, liegen hier deutliche Nachteile beim Diuretikum und Vorteile vor allem bei den Hemmern des Renin-Angiotensin-Systems.

In einer prä-spezifizierten Analyse der VALUE-Studie (Kjeldsen et al., 2006) wurde das Neuauftreten des Diabetes mellitus bei 9995 Patienten ohne vorherigen Diabetes mellitus untersucht. Unabhängig vom gewählten Kriterium für die Diagnose eines **neu aufgetretenen Diabetes mellitus** (WHO-Kriterien bezüglich des Blutzuckerspiegels, Meldung als unerwünschtes Ereignis oder als Häufigkeit des Neubeginns einer Diabetes-Therapie, 1999) zeigte sich eine signifikante Überlegenheit von Valsartan gegenüber dem Amlodipin. Insgesamt wurde das Risiko **durch Valsartan hochsignifikant um 23% reduziert** ($p < 0,0001$).

Sowohl in Endpunktstudien (u.a. ALLHAT) als auch in Meta-Analysen wurde konsistent belegt, dass es unter Diuretikatherapie mit Abstand am häufigsten zum Neuauftreten eines Diabetes mellitus kommt. Aufgrund der vorliegenden Daten kann nicht davon ausgegangen werden, dass die negativen Effekte der Diuretika auf das Neuauftreten eines Diabetes mellitus keinerlei klinische Relevanz haben. Dies stellt einen klinisch relevanten Nachteil der Substanzklasse dar, so dass eine Empfehlung als Therapie der ersten Wahl bei allen Hypertonikern in keinsten Weise haltbar ist.

2.2.1 Diabetes-Kosten für das deutsche Gesundheitssystem

Nach Hauner et al. (2006) ist Diabetes derzeit die teuerste chronische Erkrankung in der BRD. In dieser aktuellen Publikation sind die Kosten von Diabetes und seinen Komplikationen, basierend auf einer retrospektiven Datenerfassung der Behandlungsabläufe und Kosten aus einer anonymisierten Datenstichprobe der AOK Hessen und der KV Hessen aus dem Jahr 2001, aufgelistet (KODIM-Studie). Differenziert nach den direkten Kosten der Grund- (542€/Patient) und Folgeerkrankungen bzw. Komplikationen (1965€/Patient) sowie den durch Arbeitsunfähigkeit und/oder Frühberentung bedingten indirekten Kosten (1326€/Patient), ergeben sich mittlere direkte und indirekte Diabetes-abhängige Kosten von 3835€ pro Patient und Jahr. Die Kosten für die Behandlung der Grunderkrankung sind dabei vergleichsweise gering, wohingegen die Kosten für die Behandlung der Komplikationen wie Retinopathien, Nierenerkrankungen oder Herzinsuffizienz, dies war die im Rahmen der KODIM-Studie erfasste weitaus häufigste Komorbidität, enorme zusätzliche Kosten verursachen. Ausgehend von 6 Mill. Diabetikern ergeben sich hochgerechnet 60 Mrd. € Diabetes-bedingte direkte und indirekte Kosten, wovon sich nur 22 bis 23 Mrd. € direkt auf die Diabeteserkrankung zurückführen lassen.

Da die Diabetes-Prävalenz pro Jahr um 5% zunimmt, ist in den nächsten Jahre mit erheblichen Kostensteigerungen für das Gesundheitssystem zu rechnen. Eine Kontrolle der Kosten ist nur durch Prävention und eine bessere Früherkennung und –behandlung der teuren Komorbiditäten möglich. Durch die Behandlung von Hypertoniepatienten mit ACE-Hemmern und AT1-Rezeptor-Antagonisten kann z. B. die Wahrscheinlichkeit für das Neuauftreten von Diabetes mellitus signifikant gesenkt und dadurch Diabetes-bedingte Kosten vermindert werden.

Geht man von der derzeitigen Verschreibungspraxis aus und legt die Risikoabschätzungen einer kürzlich veröffentlichten Metaanalyse (Elliot et al, 2007a) zugrunde, so lässt sich grob abschätzen, dass die Umstellung aller Patienten auf Diuretika in Deutschland zu etwa einer viertel Million zusätzlicher Diabetes-Fälle führen würde. Mit den oben genannten Zahlen ergäben sich somit durch die Umsetzung der Empfehlungen des IQWiG **Mehrkosten von 1 Milliarde Euro!**

2.3 Kritik an der Interpretation der VALUE-Studie

Ziel der VALUE-Studie war ein Vergleich der Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität zwischen Valsartan und Amlodipin bei gleicher Blutdrucksenkung. Die Blutdruckwerte der Amlodipin-Gruppe waren jedoch während des gesamten Studienverlaufs niedriger als in der Valsartan-Gruppe. Eine stärkere Blutdrucksenkung geht mit einer geringeren Anzahl kardiovaskulärer Ereignisse einher. Dies könnte ein Grund für die signifikant geringere Anzahl der Herzinfarkte in der Amlodipin-Gruppe sein, wie auch die posthoc-Analyse zur Adjustierung der Blutdruckunterschiede (Weber et al., 2004) vermuten lässt.

In einer weiteren, prädefinierten Analyse (Julius et al., 2006) wurden nur die Patienten (n=7080) verglichen, die am Ende der Titrationsphase auf Monotherapie geblieben sind. Hier waren die Blutdruckunterschiede zwischen beiden Therapien deutlich geringer. Auch in dieser Analyse wurden keine Unterschiede zwischen den Therapien bezüglich der Herzinfarkte detektiert (p=0,243). Es bestätigte sich jedoch eine signifikante Reduktion des Auftretens von Herzinsuffizienz (p=0,045) und des Neuauftretens eines Diabetes mellitus (p=0,034) zugunsten von Valsartan.

Es kann daher nicht gefolgert werden, dass AT1-Rezeptor-Antagonisten bei einer vergleichbaren Blutdrucksenkung bezüglich des Myokardinfarktes gegenüber Kalziumantagonisten unterlegen sind.

3. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

3.1. zu Endpunkten

Das IQWiG schließt die Studie **ANBP2** (Wing et al., 2003) aus, in welcher eine Diuretika-Therapie mit einer ACE-Hemmer-Therapie verglichen wird. Als Ausschlussgrund wird angeführt, dass das Diuretikum auch Bestandteil der antihypertensiven Therapie in der ACE-Hemmer-Gruppe war. Die ANBP2-Studie erlaubte laut der Publikation zum Studiendesign (Management Committee, 1997) im dritten Schritt den Einsatz eines Diuretikums im ACE-Hemmer-Arm. Dass dieses aber auch in relevantem Umfang erfolgte,

ist nicht zu erkennen. Der ACE-Hemmer wurde überwiegend mit Kalziumantagonisten, Betablockern und AT1-Rezeptor-Antagonisten kombiniert. Das ALLHAT Studiendesign sieht ebenfalls vor, dass eine Behandlung mit den anderen Initialtherapien gestattet ist. Rund ein Viertel der Patienten pro Gruppe erhielt entweder gar nicht die initiale Medikation, der sie zugeteilt worden waren, oder sie wurden im Studienverlauf auch mit den Initialtherapien der anderen Arme behandelt. Es ist daher inkonsistent, die ANBP2-Studie aus diesem Grund auszuschließen.

Im Gegensatz zur ALLHAT-Studie war der Blutdruckunterschied zwischen den Therapien in der ANBP2-Studie gering. In der ANBP2-Studie zeigte sich bei einer vergleichbaren Blutdrucksenkung für beide Therapien eine Reduktion des primären kombinierten Endpunktes „Gesamtheit der kardiovaskulären Ereignisse oder Tod jedweder Ursache“ und eine signifikante Reduktion der Myokardinfarkte ($p=0,04$) zugunsten des ACE-Hemmers. Eine Empfehlung für eine uneingeschränkte initiale Diuretika-Therapie kann daher aufgrund der gegensätzlichen Ergebnisse der beiden Endpunktstudien nicht erfolgen.

3.2 zur Lebensqualität

In Anbetracht einer oft jahrzehntelangen Therapie der nahezu asymptomatisch verlaufenden arteriellen Hypertonie spielt die Lebensqualität unter der eingesetzten Medikation für die betroffenen Patienten eine entscheidende Rolle. Hinsichtlich der Lebensqualität waren im Vorbericht nur die AASK und die NICS-EH-Studie auszuwerten, wobei eine Übertragbarkeit der Daten auf europäische Verhältnisse zu Recht in Frage gestellt wurde. Die drei Studien mit AT1-Rezeptor-Antagonisten enthielten keine Daten zur Lebensqualität. Da in den Endpunktstudien keine standardisierte Befragung (wie z.B. SF-36) zur Lebensqualität vorgenommen wurde, sehen wir uns veranlasst, Studiendaten zu allgemein anerkannten Lebensqualitätsparametern wie erektiler Dysfunktion und Hospitalisierungsraten zu ergänzen.

Ein für die Patienten besonders relevanter Parameter zur Beurteilung der Lebensqualität stellt die erektile Dysfunktion dar. Fogari et al. (2001) konnten an 160 neu diagnostizierten hypertensiven Männern unter Valsartan im Vergleich zu Carvedilol in einer Cross-over Studie eine signifikante Verbesserung der sexuellen Aktivität belegen. Ähnliche Vorteile konnten auch für Losartan gezeigt werden (Listerri et al., 2001).

Hervorzuheben ist außerdem der Trend zur Reduktion der Hospitalisierungsrate wegen Herzinsuffizienz unter Valsartan gegenüber Amlodipin. Dieser Unterschied wurde in einer posthoc-Analyse der VALUE-Studie zur Adjustierung der Blutdruckunterschiede zwischen den beiden Gruppen (Weber et al., 2004) signifikant. Aktuelle Daten der JIKEI-Heart Studie bestätigen die reduzierte Hospitalisierungsrate infolge von Herzinsuffizienz (im Vergleich zu einer konventionellen antihypertensiven Therapie um 46%) und von Angina pectoris (um 65%) (Mochizuki et al., 2006).

3.3 zur Verträglichkeit

Da, wie im Vorbericht auch konstatiert wird, die Darstellung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen in den einzelnen Studien sehr unterschiedlich und häufig unzureichend war, halten wir es für unerlässlich, zusätzliche Literaturstellen für die Bewertung der Verträglichkeit heranzuziehen.

Steigert man die Dosis von Antihypertensiva, so zeigen AT1-Rezeptor-Antagonisten im Gegensatz zu anderen Substanzklassen kaum einen Anstieg der Nebenwirkungsrate (Ménard et al., 1997). Damit besteht für AT1-Rezeptor-Antagonisten eine exzellente Verträglichkeit mit einem Nebenwirkungsprofil, das sich nicht von Placebo unterscheidet (Burnier, 2001).

In der PREVAIL Studie (Malacco et al., 2004) an 1213 leicht- bis schwergradigen Hypertonie-Patienten über 16 Wochen wurde Valsartan mit Lisinopril verglichen. Bei vergleichbarer Blutdruckreduktion traten in der Valsartan-Gruppe signifikant seltener Nebenwirkungen auf als in der Lisinopril-Gruppe. Trockener Reizhusten war die häufigste Nebenwirkung unter dem ACE-Hemmer. Signifikant weniger Valsartan-Patienten brachen die Studie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Schließlich zeigte auch die DETAIL-Studie (Barnett, 2006) an 250 Typ-2-Diabetikern mit Nephropathie eine mit 115 unerwünschten Ereignissen überlegene Verträglichkeit des AT1-Rezeptor-Antagonisten (Telmisartan) im Vergleich zum ACE-Hemmer Enalapril (130 unerwünschte Ereignisse). Dies hatte ebenfalls eine geringere Abbruchrate unter dem AT1-Rezeptor-Antagonisten zur Folge.

Aber auch die in den Vorbericht aufgenommenen Endpunkt-Studien zeigen die überlegene Verträglichkeit der AT1-Rezeptor-Antagonisten anhand einer geringeren Abbruchrate aufgrund von unerwünschten Ereignissen. So beendeten sowohl in der VALUE- als auch in der LIFE-Studie signifikant weniger Patienten in der AT1-Rezeptor-Antagonisten-Gruppe die Studie vorzeitig im Vergleich zur Vergleichsgruppe (Julius et al., 2004; Dahlöf et al., 2002).

Unerwünschte Wirkung	AT1-Rezeptor-Antagonisten	ACE-Hemmer	Diuretika	Betablocker	Kalziumantagonisten
Kopfschmerzen	-	-	-	-	+
Flush-Symptomatik	-	-	-	-	+
Periphere Ödeme	-	-	-	-	+
Dyspnoe	-	-	-	+	-
Bradykardie	-	-	-	+	+
Müdigkeit	-	-	±	+	-
Kühle Extremitäten	-	-	-	+	-
Impotenz	-	-	+	+	-
Gicht	-	-	+	-	-
Reizhusten	-	+	-	-	-
Orthostase-Neigung	-	-	+	-	-

Tabelle 1: Nebenwirkungsprofile der verschiedenen Antihypertensiva-Substanzklassen (nach Mazzolai and Burnier, 1999)

3.4 zur Compliance

Die soeben dargelegten Verträglichkeitsdaten sind für die Praxis essentiell, da durch die Wahl eines nebenwirkungsarmen Antihypertensivums bei äquivalenter Wirksamkeit die Therapietreue (= Adhärenz) des Patienten erheblich gesteigert werden kann. Dieser Zusammenhang wird auch im Vorbericht dargelegt. Die Adhärenz beinhaltet definitionsgemäß die Akzeptanz, Persistenz und Compliance des Patienten. Die Therapietreue stellt gerade bei Hypertonie-Patienten aufgrund der uncharakteristischen Symptomatik der Grunderkrankung einen entscheidenden Faktor dar, um langfristig die fatalen Folgeschäden effektiver zu verhindern.

Entscheidende Daten dazu werden im Vorbericht bisher nicht berücksichtigt. Diese lassen sich auch nicht aus den eingeschlossenen Studien gewinnen, da sich die Adhärenz von Antihypertensiva nicht mit Hilfe randomisierter, kontrollierter Studien erfassen lässt. Vielmehr müssen hier versorgungswissenschaftliche Publikationen herangezogen werden, die eher Rückschlüsse auf das Einnahmeverhalten des Hypertonie-Patienten unter Alltagsbedingungen – also außerhalb der gut und engmaschig kontrollierten Studiensituation – zulassen. Wir stellen daher im folgenden Abschnitt international relevante Vergleichsarbeiten zur Persistenz für die verschiedenen Antihypertensiva-Substanzklassen zusammen.

Aufgrund der günstigeren Verträglichkeit der AT1-Rezeptor-Antagonisten im Vergleich zu anderen Antihypertensiva ist die Patientencompliance und Persistenz ein deutlicher Vorteil dieser Substanzklasse. Aktuelle Daten aus den USA belegen eine überlegene Persistenz für Valsartan im Vergleich zu Lisinopril, Amlodipin und Hydrochlorothiazid (Elliott et al., 2007b).

Die im Vergleich zu anderen Antihypertensiva geringste Persistenz bei Diuretika als Initialtherapie zeigten auch Auswertungen aus Kanada, USA und Italien (Perreault et al., 2005; Merentette et al., 2002; Taira et al., 2006; Esposti et al., 2002; Mazzaglia et al., 2005). In einer Arbeit von Bourgault et al. (2005) werden die Unterschiede in der Persistenz v.a. mit den Nebenwirkungsprofilen der Substanzklassen begründet, das für AT1-Rezeptor-Antagonisten gerade im Vergleich zu Diuretika wesentlich günstiger ist. Eindrucksvolle Daten aus Großbritannien (Burke et al., 2006) an über 109.000 neu diagnostizierten Hypertonie-Patienten zeigen, dass gerade in der initialen Therapiephase die Abbruchrate bei Diuretika und Betablocker besonders hoch lag. AT1-Rezeptor-Antagonisten hatten auch hier mit 29,4% die niedrigste 1-Jahres-Abbruchrate bzw. längste Dauer bis zum Therapieabbruch (2,9 Jahre) im Vergleich zu ACE-Hemmern, Kalziumantagonisten, Betablockern und Diuretika.

Daten einer 10-jährigen Nachbeobachtung aus den Niederlanden von Van Wijk et al. (2005) belegen ebenfalls die niedrigsten Persistenzraten für Diuretika und Betablocker.

Eine verbesserte Therapietreue hat eine verbesserte Blutdruckkontrolle (Bramley et al., 2006) sowie weniger Therapieabbrüche bzw. –wechsel zur Folge. Dies resultiert unmittelbar in selteneren Arzt-Konsultationen, weniger stationären Aufenthalten (Sokol et al., 2005) und kann dadurch auch langfristig patientenrelevante Endpunkte verringern helfen. Kürzlich veröffentlichte Daten aus der CHARM-Studie belegen beispielsweise für Patienten mit einer besseren Adhärenz (definiert als mind. 80%ige Tabletteneinnahme) auch ein geringeres Auftreten von Endpunkten (Granger et al., Lancet 2005; 366:

2005-11), so dass hier ein unmittelbarer Nutzen vorliegt. Hughes and McGuire (1998) konnten nachweisen, dass durch eine überlegene Persistenz bei Hypertoniepatienten ca. ein Drittel der jährlich anfallenden Kosten eingespart werden können.

Quelle	Elliott et al., 2007b	Bloom, 1998	Conlin et al., 2001	Wogen et al., 2003	Bourgault et al., 2005	Perrault et al., 2005	Mazzaglia et al., 2005
Dauer	1 Jahr	1 Jahr	4 Jahre	1 Jahr	3 Jahre	4 Jahre	ca. 5 Jahre
n (Patienten)	60.685	15.175	15.175	>140.000	21.326	21.011	13.303
AT1-Rezeptor-Antagonisten	69,4	67,4	50,9	63	53	42	25,2
ACE-Hemmer	64,8	60,4	46,5	50	40	37	23,3
Kalziumantagonisten	60,3	54,1	40,7	53	38	37	23,9
Betablocker		45,6	34,7		34	34	13,8
Diuretika	55,8	20,8	16,4		29	30	11,2

Tabelle 2: Persistenzraten der verschiedenen Antihypertensiva-Substanzklassen (in %)

3.5 Zu weiteren, unberücksichtigten Komorbiditäten

Bei der Behandlung von Hypertonie-Patienten geht es nicht nur um die alleinige Blutdrucksenkung, sondern auch kardiovaskulär protektive Effekte sind bei der Therapie der häufig multimorbiden Patienten von entscheidender Bedeutung. Unter differentialtherapeutischen Aspekten spielen diese über die Blutdrucksenkung hinausreichenden Vorteile eines Antihypertensivums sowohl in den entsprechenden Leitlinien als auch im klinischen Alltag eine sehr große Rolle. Wir kritisieren, dass diese Aspekte im Vorbericht unzureichend bzw. überhaupt nicht berücksichtigt sind und führen daher einige dieser Effekte im Folgenden näher aus.

3.5.1 Neuauftreten von Vorhofflimmern

Der Zusammenhang zwischen Hypertonie und einem erhöhten Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern gilt inzwischen als gesichert (Stewart et al., 2002). Das kardiovaskuläre Risiko steigt dabei erheblich an (Benjamin et al., 1998) und betrifft auch die Erhöhung des Schlaganfallrisikos (Krahn et al., 1995). Eine VALUE-Subanalyse konnte belegen, dass unter der Valsartan-basierten Therapie im Vergleich zur Amlodipin-basierten Therapie eine signifikante Risikoreduktion für das Neuauftreten von Vorhofflimmern besteht (Schmieder et al., 2006). Dieser Effekt wurde für Valsartan auch bei Herzinsuffizienz-Patienten in der Val-HeFT-Studie belegt (Maggioni et al., 2005) und ist auch für Losartan gegenüber Atenolol in der LIFE-Studie an Hypertonie-Patienten mit LVH bestätigt worden (Wachtell et al., 2005).

3.5.2 Nephropathie

Die Erfassung der (Mikro-)Albuminurie bzw. Proteinurie als Surrogatparameter für die hypertensive sowie diabetische Nephropathie, aber auch als eigenständiger kardiovaskulärer Risikoprädiktor ist international etabliert (Diercks et al., 2002). Eine medikamentös bedingte Reduktion der Mikroalbuminurie ging in mehreren Studien mit einer verzögerten Progression der Nierenfunktion und damit Verhinderung von renalen Ereignissen einher. Für AT1-Rezeptor-Antagonisten ist diese nephroprotektive Wirkung insbesondere bei Hypertonikern mit Typ-2-Diabetes ausgeprägt (Brenner et al., 2001). Ein weiterer Beleg dafür lässt sich aus der MARVAL-Studie entnehmen. Die Valsartan-basierte Therapie hatte gegenüber Amlodipin zu jedem Zeitpunkt der Studie bei vergleichbarer Blutdruckreduzierung eine signifikant niedrigere Albuminurie zur Folge (Viberti et al., 2002). Vergleichbare Ergebnisse zeigten sich für Irbesartan bzw. Losartan in der IDNT, IRMA bzw. RENAAL-Studie (Parving et al., 2001; Lewis et al., 2001; Brenner et al., 2001)

3.5.3 Linksventrikuläre Hypertrophie (LVH)

Infolge der kontinuierlichen Druckbelastung entsteht bei Hypertonie-Patienten u.a. eine hypertensive Herzerkrankung, die neben der koronaren Herzerkrankung die häufigste Ursache für eine Herzinsuffizienz darstellt.

In einer Metaanalyse von Klingbeil et al. (2003) stellte sich heraus, dass AT1-Rezeptor-Antagonisten im Vergleich zu Diuretika und Beta-Blocker Vorteile bezüglich der LVH-Regression aufweisen. Bei Hypertonie-Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie konnte Losartan in der LIFE-Studie eine signifikant stärkere LVH-Regression im Vergleich zu Atenolol bei vergleichbarer Blutdrucksenkung belegen (Whelton et al., 2005).

4.2.22 Pfizer Pharma GmbH

Autoren:

Dr. Ansgar Resch

Dr. Friedhelm Leverkus

Adresse:

Pfizer Pharma GmbH

Dr. Ansgar Resch

Pfizerstraße 1

76139 Karlsruhe

Stellungnahme der Pfizer Pharma GmbH zum IQWiG-Vorbericht A05/09:

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

Einleitung

In der „Allgemeinen Kurzzusammenfassung“ zum Vorbericht A05/09 wird sehr zutreffend die epidemiologische Situation der „Volkserkrankung“ Hypertonie in Deutschland dargestellt. Zudem wird erklärt, dass in Deutschland und anderen Ländern oft weniger als einer von zehn Patienten mit hohem Blutdruck eine angemessene Behandlung erhält. Auch die Einführung zahlreicher neuer Medikamente hat laut Vorbericht diese Unterversorgung nicht behoben.

In diesem Zusammenhang möchten wir darauf hinweisen, dass die Erforschung und Zulassung eines Medikaments allein sicher nicht eine Lösung des Problems Unterversorgung bei der Hypertonie herbeiführen kann, sondern insbesondere der Einsatz der modernen Medikamente in der Behandlung eine notwendige Voraussetzung darstellt. Vor dem Hintergrund der dramatischen Folgeerkrankungen einer Hypertonie und deren Folgekosten erscheint es dringend erforderlich, sich intensiv mit den Gründen zu beschäftigen, warum eine ausreichende antihypertensive Therapie in diesem Umfang in Deutschland nicht erreicht wird. Als pharmazeutischer Hersteller innovativer Präparate stellen wir uns der Nutzenbewertung des IQWiGs, möchten aber aufgrund des dramatischen Versorgungsdefizits bei der Versorgung der Hypertoniepatienten die Fokussierung der IQWiG-Fragestellungen auf die vordringlichsten versorgungsrelevanten Fragen der Unterversorgung von Hypertoniepatienten anregen. Im Folgenden nehmen wir zu ausgewählten Aspekten des Vorberichts A05/09 Stellung:

Berichtsplan

Grundsätzlich ist die Frage zu stellen, warum die Entwicklung des Diabetes mellitus als zentraler Risikofaktor für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen nicht als eigener patientenrelevanter Endpunkt in den Berichtsplan aufgenommen wurde.

ALLHAT nimmt in der Bewertung und Schlussfolgerung des IQWiG zu den Antihypertensiva eine dominante Stellung ein. Bei einer korrekten Anwendung der Einschlusskriterien nach dem Berichtsplan hätte allerdings ALLHAT mit seinen ungenau definierten therapeutischen Eskalationsmöglichkeiten (also der Anwendung von weiteren Antihypertensiva in Step 2 und Step 3) nicht in die Auswertung eingeschlossen werden dürfen. Im Berichtsplan ist klar definiert, dass die Eskalationstherapie keine Wirkstoffe aus den in der Studie primär untersuchten Wirkstoffgruppen enthalten darf, was aber in ALLHAT in Step 3 erlaubt war. Außerdem sollte hinsichtlich der Einschlusskriterien das Eskalationsschema in den Vergleichsarmen identisch sein. Auch dieses Kriterium trifft für die ALLHAT Studie nicht zu, führte andererseits jedoch zum Ausschluss diverser großer Hypertoniestudien (u.a. ASCOT-BPLA, INVEST, NORDIL).

Wir weisen ferner darauf hin, dass u.a. die Nichtberücksichtigung der ASCOT-BPLA Studie durch die Formulierung der restriktiven Einschlusskriterien im Berichtsplan begründet ist. Mit

dem Berichtsplan werden durch die Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien folgenschwere Vorentscheidungen hinsichtlich des Ergebnisses einer Nutzenbewertung getroffen. Im Rahmen der vorliegenden Nutzenbewertung war eine Stellungnahme von externen Experten zum Berichtsplan – wie in Zukunft festgelegt – nicht vorgesehen. Leider wurden deshalb aufgrund formaler Kriterien inhaltlich wesentliche und zur Beantwortung der Fragestellung der Nutzenbewertung relevante Daten bisher nicht berücksichtigt.

Diabetogenität

1) Die ASCOT-BPLA-Studie gibt zusätzliche Hinweise auf das erhöhte Risiko der Neumanifestation eines Diabetes mellitus unter einem Regime von Betablockern und Diuretikum und sollte deshalb bei der Beurteilung der Diabetogenität der Antihypertensiva mitberücksichtigt werden.

Hintergrund:

Die ASCOT-BPLA-Studie (Dahlöf 2005) ist mit ca. 20.000 Patienten die bisher größte in Europa durchgeführte Hypertoniestudie. Es handelt sich um eine multizentrische, randomisierte Studie, die zwei Behandlungsstrategien zur Prävention kardiovaskulärer Erkrankungen bei Hypertonikern mit drei und mehr zusätzlichen Risikofaktoren untersucht. Speziell vergleicht ASCOT einen neueren Therapieansatz, der auf dem Kalziumantagonisten Amlodipinbesilat (5-10 mg) beruht, bei Bedarf kombiniert mit Perindopril (4-8 mg), mit einem älteren Therapieregime aus Atenolol (50-100 mg), ggf. plus Bendroflumethiazid (1,25-2,5 mg). Die Studie wurde wegen Übersterblichkeit im Betablocker/Diuretikum-Arm nach 5,5 Jahren vorzeitig abgebrochen.

Patienten und Methoden:

Die Studie schloss 19.257 Patienten ein, davon hatten 5.137 (27 %) bei Einschluss in die Studie einen Diabetes mellitus. Dieser war definiert, wenn eines der folgenden drei Kriterien vorlag: 1) WHO 1999 Kriterium 2) Anamnestisch bekannter **und** behandelter Diabetes mellitus 3) Erhöhter Nüchternblutzucker und Glukosurie.

Neumanifestation eines Diabetes mellitus:

Insgesamt entwickelten 1.366 Patienten einen Diabetes mellitus: 567 im Amlodipin-Arm und 799 im Atenolol-Arm. Dies entspricht einer 30 %igen Reduktion im Vergleich zum Atenolol-Arm (HR 0.70, 95 % CI 0.63-0.78, $p < 0.0001$) (Dahlöf 2005).

Vergleichbarkeit mit anderen Studien:

Diese Ergebnisse werden auch in anderen Studien beim Vergleich eines Kalziumantagonisten (CCB) versus Diuretika und Betablocker (BB) bestätigt.

Tabelle 1: Hazard Ratios zur Neumanifestation eines Diabetes mellitus (Nilsson 2006)

Studie	Hazard Ratio	p
CCBs vs Diuretika		
ALLHAT	0.84	0.04
INSIGHT	0.77	0.02
CCBs vs BB		
INVEST	0.85	0.004
CCBs vs BB/Diuretika		
NORDIL	0.87	0.14
STOP-2	0.97	0.83

Kommentar:

- In der ASCOT-BPLA-Studie entwickelten 10 % der hypertensiven Patienten während der 5,5-jährigen Beobachtungszeit einen Diabetes mellitus. Hypertensive Patienten haben ein erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines Diabetes mellitus, welcher wiederum einen zentralen Risikofaktor für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen darstellt.
- Es ist nicht möglich, die individuellen Effekte von Atenolol und Bendroflumethiazid auf die Entwicklung eines Diabetes mellitus in der ASCOT-Studie zu differenzieren. Es ist jedoch seit ca. 30 Jahren der diabetogene Effekt der Diuretika, speziell in Kombination mit BB, bekannt. Es war eine der Hypothesen der ASCOT-Studie, dass ein metabolisch neutrales Regime eines CCB/ACE-Hemmers im Vergleich zu einem Regime eines BB/Diuretikums, welches negative Effekte auf den Glukosespiegel hat, auch zu einem verbesserten Outcome hinsichtlich klinisch relevanter Endpunkte führt.
- Auf Grund der Ergebnisse der ASCOT-BPLA-Studie hat NICE in Zusammenarbeit mit der British Hypertension Society empfohlen, dass BB nicht länger Therapie der ersten Wahl bei der Behandlung der Hypertonie sind, da NICE auch die potentiell entstehenden Behandlungskosten für therapiebedingten Diabetes mellitus in Betracht gezogen hat. Wenn dennoch ein BB als initiale Therapie notwendig ist, sollte dieser mit einem CCB statt mit einem Diuretikum kombiniert werden um das Risiko der Neumanifestation eines Diabetes mellitus zu reduzieren (NICE Clinical Guideline 2006; 1.4.11).

2) Bedeutet die Neumanifestation eines Diabetes mellitus im Zusammenhang mit der Wahl eines Antihypertensivums eine negative Prognose für die weitere generelle Entwicklung des Diabetes mellitus?

Die Autoren der post-hoc Analyse der ALLHAT-Studie (Barzilay 2006) behaupten, dass die Neumanifestationen des Diabetes mellitus unbedeutend sind, da sie keine vermehrten Langzeiteffekte bzw. diabetischen Komplikationen in der Chlortalidon-Gruppe im Vergleich zu den anderen Behandlungsgruppen beobachtet haben.

Da jedoch die Beobachtungszeit für die Patienten mit neu entdecktem Diabetes mellitus in der ALLHAT-Studie nur einige Jahre (Mittelwert 4,9 Jahre) betrug und die diabetischen Komplikationen oft erst nach ca. 10 – 20 Jahren entstehen, ist die Schlussfolgerung der ALLHAT-Autoren nicht haltbar. Derzeit liegen keine Daten aus randomisierten klinischen Studien vor, um die Prognose von Patienten mit neu entdecktem Diabetes mellitus zu beurteilen. Jedoch haben Untersuchungen, die die Patienten aus klinischen Studien über das Studienende hinaus (MRFIT-Studie, Davey-Smith 2005) nachverfolgt haben ebenso wie Beobachtungsstudien (Alderman 1999; Dunder 2003; Verdecchia 2004) höhere Morbiditäts- und Mortalitätsraten bei Patienten mit neu aufgetretenem Diabetes mellitus gezeigt.

Eine Kohortenstudie bei 795 Hypertonikern zeigte einen signifikanten Anstieg kardiovaskulärer Ereignisse bei Patienten, die unter antihypertensiver Therapie einen Diabetes mellitus entwickelt hatten, im Vergleich zu Patienten, die keinen Diabetes mellitus entwickelten (Verdecchia 2004). Die Glukosekonzentration zu Baseline ($p < 0.0001$) sowie die Gabe von Diuretika ($p = 0.004$) wurden als die beiden einzigen unabhängigen Prädiktoren für die Entstehung eines Diabetes mellitus analysiert.

Eine weitere Studie, die Uppsala-Longitudinalstudie (Dunder 2003), wurde mit dem Ziel durchgeführt, kardiovaskuläre Risikofaktoren zu identifizieren. Zwischen 1970 und 1973 wurden in Uppsala Männer der Geburtsjahrgänge 1920-23 eingeschlossen. Davon haben

2.322 an der Studie teilgenommen. Im Alter von 50 Jahren wurde die Erstuntersuchung, zwischen 1980-84 wurde eine weitere Untersuchung durchgeführt. Die Studie wurde auf der Basis von 1.860 Männern, die an beiden Untersuchungen teilgenommen haben, analysiert. Dabei zeigte sich, dass sowohl ein Anstieg des Blutglukose- als auch des Proinsulin-Spiegels im Alter von 50-60 Jahren wichtige Risikofaktoren für Myokardinfarkt bei antihypertensiv behandelten Männern darstellen. Die Studie weist darauf hin, dass sowohl eine bestehende Insulinresistenz als auch der metabolische Einfluss von BB und Diuretika das Risiko eines Myokardinfarktes erhöhen. Bei Männern mit bestehender Insulinresistenz war der Anstieg des Blutglukose-Spiegels während der antihypertensiven Behandlung ein signifikanter, unabhängiger Risikofaktor für einen Myokardinfarkt.

Fazit: Der Zusammenhang zwischen der Anwendung von BB/Diuretika und der signifikant höheren Rate an Diabetes-Neumanifestationen insbesondere im Vergleich zu CCB und ACE-Hemmern wird u.a. durch die ASCOT-BPLA Studie gestützt. Die höhere Rate an Diabetesneumanifestationen wird im Vorbericht des IQWiG unterbewertet. Es gibt Hinweise darauf, dass auch therapieinduzierte Diabetesmanifestationen das kardiovaskuläre Risiko erhöhen. Insgesamt werden Hinweise, die auf ein Schadenspotential insbesondere von Diuretika für entsprechend behandelte Patienten hindeuten, unverständlicherweise als „gelegentliche therapiebedingte Diabetesdiagnose“ abgetan. Dies ist entgegen den Vorgaben im Methodenpapier 2.0 des IQWiG zum Umgang mit Hinweisen auf ein Patientenrisiko (siehe Methodenpapier Version 2.0, Seite 13/114).

3) Methodische Mängel aus den Interpretationen der Posthoc-Auswertung der ALLHAT-Daten zur Diabetesmanifestation (Barzilay 2006)

Die Interpretation dieser Analyse ist schwierig, denn es handelt sich um einen nicht randomisierten Vergleich. Das subgruppenbildende Merkmal entwickelt ist zudem nach der Randomisierung und ist abhängig von der Behandlungsgruppe. Aber selbst wenn diese Einschränkungen nicht berücksichtigt werden, ist die Interpretation nicht adäquat.

a) Subgruppenanalysen sind nicht adäquat dargestellt

Mit einem Cox-Modell wurde das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse in Abhängigkeit von einem neu diagnostizierten Diabetes mellitus, der Medikation und den Baseline-Variablen in der Posthoc-Auswertung der ALLHAT-Studie analysiert. In diesem Modell wurden Interaktionsterme berechnet. Es wurde statistisch geprüft, ob sich die Odds ratio der neu diagnostizierten Diabetiker versus Nichtdiabetiker in den Medikationsgruppen unterscheidet. Keiner dieser Tests zeigte Signifikanz, d.h. ein Unterschied zwischen den einzelnen Medikationen war nicht feststellbar.

Das Methodenpapier 2.0 (Seite 7/114) des IQWiG schreibt dazu:

„Der statistische Nachweis unterschiedlicher Effekte zwischen verschiedenen Subgruppen muss anhand eines adäquaten Homogenitäts- bzw. Interaktionstests vorgenommen werden. Der Befund, dass in einer Subgruppe ein statistisch signifikanter Effekt beobachtet wurde, in einer anderen aber nicht, kann (inferenzstatistisch) nicht als das Vorliegen eines Subgruppeneffekts interpretiert werden.“

Die Ergebnisse in den Subgruppen werden aber falsch interpretiert. Es wird behauptet, in der Amlodipin-Gruppe sei das Gesamtmortalitäts-Risiko der Diabetiker versus der Nichtdiabetiker erhöht (Seite 170, 3. Absatz, letzte Zeile des Berichts), obwohl der Interaktionsterm nicht signifikant ist ($p=0.19$).

b) Vier-Jahres und Sechs-Jahres Follow up

Auf Seite 169/170 des Berichts ist dazu Folgendes zu lesen:

„Das Risiko, in den ersten beiden Jahren einen Diabetes mellitus zu entwickeln, war im Vergleich zur Chlorthalidongruppe in der Lisinopril- (OR: 0,55; 95 %-KI [0,43; 0,70]; $p < 0,01$) und in der Amlodipingruppe (OR: 0,73; 95%-KI [0,58; 0,91]; $p < 0,01$) statistisch signifikant niedriger. Für eine kleine Patientengruppe waren 6-Jahres Follow-up-Werte vorhanden. Es zeigte sich, dass der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einer Inzidenzrate von 13,8 % in der Chorthalidon-, 12 % in der Amlodipin- und 11 % in der Lisinoprilgruppe nicht mehr statistisch signifikant war.“

Die ALLHAT-Studie gibt einen starken Hinweis, dass die Anzahl der nach zwei Jahren neu entdeckten Fälle von Diabetes mellitus in der Diuretika-Gruppe erhöht ist. Aussagen über diesen Zeitraum hinaus, z.B. in Jahr vier und Jahr sechs, sind mit hoher Unsicherheit behaftet. Im sechsten Jahr liegen bei nur noch 9 % der Patienten der Subgruppenanalyse Werte für den Blutglukose-Spiegel vor. Möglicherweise ist hier ein Selektionsbias vorhanden, die Power ist gering. Bei dieser Datenlage kann nicht geschlossen werden, dass die Inzidenz von Diabetesfällen im vierten und sechsten Jahr nicht signifikant erhöht ist. Ein statistischer Vergleich erscheint zwischen diesen Subgruppen aufgrund der beschriebenen Einwände nicht zielführend. Weitere Interpretationen auf Basis dieser Ergebnisse sind nicht zulässig.

c) Erhöhte Diabetesmanifestation und Zunahme von kardiovaskulären Ereignissen

Mit einem Cox-Modell wurde geprüft, ob die Patienten mit einem neu diagnostizierten Diabetes mellitus unter der jeweiligen Therapie auch ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko hatten. Hierzu wurden die Patienten, die in den ersten zwei Jahren einen Diabetes mellitus entwickelten, mit den Patienten ohne Diabetes mellitus verglichen (siehe Abbildung 3 der Publikation). Von den 18.411 Nichtdiabetikern, die ursprünglich in dieser Publikation analysiert wurden, gingen in diese 2-Jahres-Analyse nur 7.628 Patienten ein, davon hatten 590 einen Diabetes mellitus in den zwei Jahren neu entwickelt (siehe Table 3 der Publikation). Abgesehen davon, dass weniger als 50% der Patienten in diese Analyse eingehen, unterliegt sie folgenden Limitationen:

- Langfristige Folgen werden nicht in dem 6-Jahres-Zeitraum der Studie abgebildet. Da sich der Diabetes mellitus erst nach dem Start der Studie entwickelt, waren diese Patienten kürzer „unter Risiko“ als die Patienten ohne Diabetes mellitus. Entsprechend wird der Einfluss des Diabetes auf die Entwicklung eines kardiovaskulären Ereignisses unterschätzt. Die adäquate Analyse als zeitabhängige Kovariable ist offensichtlich nicht durchgeführt worden.
- Die Power dieser Analyse ist geringer als die geplante Power für den Hauptvergleich, d.h. vorhandene Unterschiede können nicht aufgedeckt werden. In der ALLHAT Publikation (ALLHAT Officers 2002) wird im Abschnitt „Statistical Methods“ von einer Power von 83%, einem Alpha-Fehler von 1,78 % und einer Reduktion des Risikos von 16% ausgegangen. Aus diesen unvollständigen Angaben errechnet sich bei einer Gruppenverteilung von ca.15.300 Patienten (Chlortalidon) und ca. 9.000 Patienten (Amlodipin oder Lisinopril) eine Basisrate kardiovaskulärer Ereignisse des primären Endpunkts von 8%, deren Absenkung auf 6.8 % mit einer Power von 85% aufgedeckt werden kann (Chiquadrat-Test bei Nquery). Es gibt 590 Patienten, die einen Diabetes mellitus neu entwickeln, 7.038 entwickeln keinen Diabetes mellitus bzw. eine Entwicklung ist nicht zur Kenntnis gekommen. Geht man von einem Alpha-Fehler von 5% aus (größer als in der Studienplanung), kann der oben geplante

Unterschied von 16% bei einer Basisrate von 8% lediglich mit einer Power von ca.18% aufgedeckt werden.

- Das Konfidenzintervall für die koronare Herzerkrankung (CHD) liegt oberhalb der 1 (RR=1.64; siehe Fig. 3 der Publikation). Hier ist also ein erhöhtes Risiko für ein koronares Ereignis bei den neu diagnostizierten Diabetikern festzustellen. Für die Gesamtmortalität (RR=1.31) und den Schlaganfall (RR=1.61) ist das Risiko ebenfalls erhöht, das Konfidenzintervall beinhaltet aber noch die 1. Dies ist möglicherweise auf eine zu geringe Power zurückzuführen.

Fazit: Aufgrund der methodischen Mängel und unter Berücksichtigung der Power-Problematik kann nicht ausgeschlossen werden, dass die erhöhte Diabetesmanifestation unter Diuretika mit einer Zunahme schwerer kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert ist.

4) Quantifizierung der Unterschiede der diabetogenen Wirkung bei den einzelnen Antihypertensiva-Klassen

In einer im Januar 2007 erschienenen Netzwerk-Metaanalyse von Elliott und Meyer wurden die Ergebnisse von 143.153 Patienten aus 22 Studien, die zwischen 1987 und 2006 publiziert wurden, analysiert. Es wurden Patienten eingeschlossen, die zu Beginn der Studie keinen Diabetes mellitus hatten, und eine Anfangsbehandlung mit einer der 5 Antihypertensiva-Klassen erhielten. In vier Studien wurden keine Hypertoniker eingeschlossen, sondern Patienten mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko bzw. mit Herzinsuffizienz.

Innerhalb von etwa 4 Jahren trat ein neu diagnostizierter Diabetes mellitus unter AT1-Rezeptorblockern (oder ARB) am seltensten auf, gefolgt von ACE-Hemmern, CCBs, BB und Diuretika (siehe Abbildung).

Abbildung: Ergebnisse einer Netzwerk-Metaanalyse von 22 klinischen Studien; die Studien schlossen 143.153 Patienten ein. Initiale Diuretikabehandlung diente als Referenzsubstanz (offenes Quadrat bei einer Odds ratio=1.00). Die Größe der Quadrate ist proportional zu der Anzahl der Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus. Die horizontalen Linien stellen die 95%-Konfidenzintervalle dar. Odds-ratio-Werte, die auf der linken Seite der vertikalen Einheitslinie liegen, deuten auf einen protektiven Effekt hin (im Vergleich zu Diuretika). Individuelle paarweise Vergleiche von Diuretika vs BB ($p=0.30$), Plazebo vs CCB ($p=0.72$), ACE-Hemmer vs ARB ($p=0.16$) erreichten keine Signifikanz ($p<0.05$).

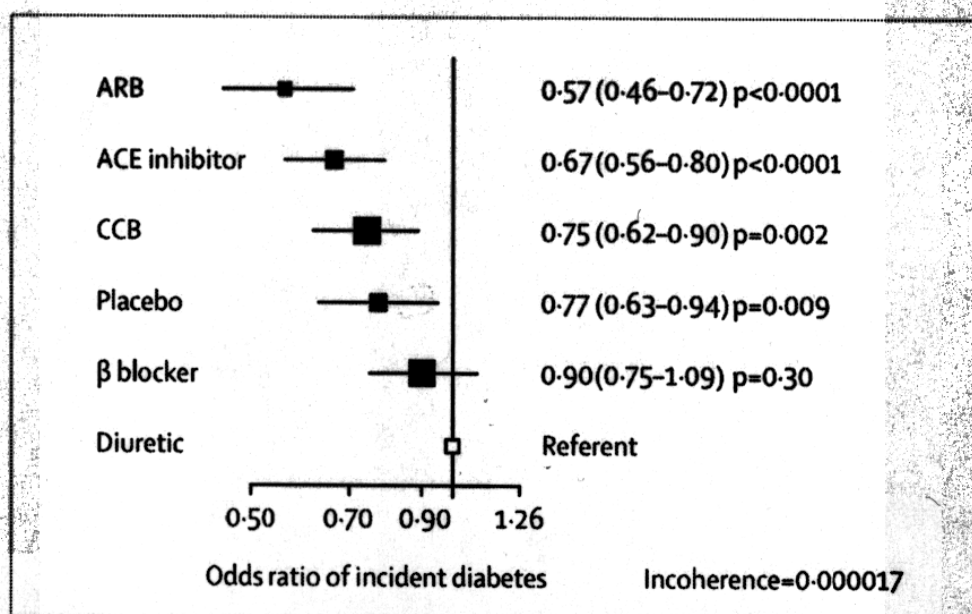


Figure 3: Results of network meta-analysis of 22 clinical trials

Das Ergebnis im Hinblick auf den pro-diabetogenen Effekt bei Diuretika, BB, Ca-Antagonisten und ACE-Hemmern deckt sich auch mit den Ergebnissen der ALLHAT-Studie und anderer Analysen (siehe Tabelle).

Fazit: Bezüglich der diabetogenen Wirkung schneiden die Diuretika in einer Metaanalyse von 22 klinischen Studien am schlechtesten ab.

5) Können Diuretika-induzierte Nebenwirkungen, wie z.B. renaler Kaliumverlust mit Hypokaliämie und Anstieg des Blutzuckers in der Praxis frühzeitig diagnostiziert werden?

Im Vorbericht des IQWiG auf Seite 170 ist folgender Kommentar zu lesen:

“Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine antihypertensive Thiazid- und Chlortalidontherapie zu einem gering gradigen Anstieg des Blutzuckers und konsekutiv zu einer höheren Diabetesinzidenz führen kann. Dieser Anstieg ist durch das Absetzen des Medikamentes reversibel und kann durch eine niedrigere Dosierung, Kaliumsubstitution bzw. eine Kombinationstherapie mit einem kaliumsparenden Diuretikum (z.B. Amilorid oder Triamteren) reduziert werden.“

Sowohl in der ALLHAT-Studie als auch in anderen Studien war durch regelmäßige Laborkontrollen eine Hypokaliämie frühzeitig diagnostizierbar und mit Kalium-Supplementen therapierbar. Es darf jedoch bezweifelt werden, dass dies in der Praxis beim Einsatz von Diuretika in breiter Front der Fall ist.

Herzinsuffizienz

Das geringere Auftreten einer Herzinsuffizienz unter Chlortalidon in der ALLHAT-Studie ist insbesondere durch Studiendesign und Diagnosestellung bestimmt.

Ein weiterer Schwachpunkt der ALLHAT Studie ist die Tatsache, dass weder die Herzinsuffizienz noch Diabetes mellitus als primärer oder sekundärer Endpunkt untersucht wurde. Entsprechend sind Aussagen zum Auftreten von Herzinsuffizienz und Diabetes basierend auf der ALLHAT Studie vorsichtig zu interpretieren.

Allein anhand klinischer Symptome ist die Herzinsuffizienz, auch in Studien, schwierig zu diagnostizieren. Objektivierbare Diagnosekriterien einer Herzinsuffizienz, wie Röntgenthorax, Echokardiographiebefunde und BNP-Bestimmung waren in der ALLHAT-Studie nicht erforderlich. In der ALLHAT-Studie (ALLHAT Officers 2002), die weitgehend von Hausärzten durchgeführt wurde, kam zu den diagnostischen Schwierigkeiten hinzu, dass die zwei Medikamente Chlortalidon und Amlodipin die klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz und dadurch die Diagnosestellung beeinflussen. Amlodipin kann Knöchelödeme verursachen, welche den Verdacht auf eine bestehende Herzinsuffizienz verstärken können, Diuretika hingegen können die klinischen Zeichen einer Herzinsuffizienz, wie Dyspnoe, Ödeme oder Rasselgeräusche maskieren. Da es in ALLHAT keine systematische Verifizierung der Endpunkte gab, sind diagnostische Artefakte nicht auszuschließen (Messerli 2003).

In der ALLHAT-Studie wurden die Patienten direkt nach der Randomisierung ohne eine Wash-out-Phase mit ihrer jeweiligen antihypertensiven Medikation behandelt. Dies könnte bei den Patienten mit einer Vorbehandlung mit ACE-Hemmern oder Diuretika eine latent vorhandene Herzinsuffizienz offenbart haben.

Sowohl die relativ hohe absolute Frequenz des Endpunkts Herzinsuffizienz als auch die kumulative Ereignisrate bestätigen die oben genannten Einwände, da die Kurven zwischen Amlodipin und Chlortalidon nur in den ersten Wochen auseinander gehen und danach fast parallel verlaufen. Diese Analyse der ALLHAT-Daten wird auch von Wright (2005) bestätigt, der die Herzinsuffizienz-Daten durch zeitabhängige Kovariablen im Cox-Modell analysiert. Das relative Risiko beträgt im Kollektiv der Nichtschwarzen im ersten Jahr 2,49 und fällt danach auf 1,16 ab (Table 7 der Publikation).

Berücksichtigt man die bestehenden Unterschiede zwischen Chlortalidon und Amlodipin in der Rate der Herzinsuffizienz (7,7 vs 10,2 pro 6 Jahre pro 100 Patienten; $p < 0,001$) und die schlechte Prognose einer tatsächlichen Herzinsuffizienz, so ist die Gleichheit beider Behandlungen in der Gesamtmortalität schwer erklärbar (17,3 vs 16,8 pro 6 Jahre pro 100 Patienten; $p = 0,20$) (ALLHAT Officers 2002).

Ethnische Differenzen

ALLHAT-Subgruppenanalyse nach ethnischer Zugehörigkeit

In der Subgruppenanalyse von Wright (2005) erfolgte ein Vergleich der Medikationseffekte in der Population der Schwarzen und Nichtschwarzen. Dies erweitert die prädefinierte Subgruppenanalyse der ALLHAT-Studie. Die Analyse wurde mit einem Cox-Modell durchgeführt. Als Kovariablen gingen unbalancierte Baselinevariablen, der Blutdruck als zeitabhängige Kovariable, die Behandlungsgruppe, die ethnische Zugehörigkeit und die Interaktion zwischen ethnischer Zugehörigkeit und Behandlung ein. Diese Analyse ist der Fragestellung angemessen.

Die Analyse hat eine signifikante Interaktion zwischen ethnischer Zugehörigkeit und Medikation bezüglich der Endpunkte Insult ($p = 0,01$) und kombinierter CVD ($p = 0,04$) zum Ergebnis (ALLHAT Officers 2002). Für diese beiden Endpunkte unterscheiden sich also die Hazard ratios in der Population der schwarzen und nichtschwarzen Patienten. Dies erlaubt die Betrachtung der Effekte in den einzelnen Subgruppen.

Es zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen dem Effekt der ACE-Hemmer und der Diuretika in der Subgruppe der Schwarzen und Nichtschwarzen. Sowohl für Insult als auch für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt (CVD) ergab sich eine signifikante Überlegenheit des Diuretikums in der Gruppe der Schwarzen, die sich in der Gruppe der Nichtschwarzen nicht zeigte (siehe Tabelle 2; modifiziert nach Table 7 der Publikation).

Tabelle 2: Klinische Endpunkte nach zeitabhängiger Blutdruckadjustierung

	Insult	Kombinierte CVD
	Lisinopril vs Chlortalidon	Lisinopril vs Chlortalidon
Gesamt	1.15 (1.02-1.30)	1.10 (1.05-1.16)
Schwarze	1.36 (1.10-1.68)	1.17 (1.05-1.29)
Nichtschwarze	0.97 (0.81-1.17)	1.04 (0.97-1.12)

Da die Gruppe der Nichtschwarzen etwa doppelt so groß ist wie die Gruppe der Schwarzen, dürfte die niedrigere Power keine Rolle spielen. Die relativen Risiken zeigen vielmehr, dass der Gesamteffekt überwiegend von der Subgruppe der Schwarzen hervorgerufen wird.

Subgruppenanalysen sind sicherlich mit Vorsicht zu interpretieren. Nach dem IQWiG-Methodenpapier ist es erforderlich, für a priori bekannte mögliche Effektmodulatoren die Heterogenität der Effekte zu untersuchen. Dies ist in der ALLHAT-Studie erfolgt. Ist eine solche Heterogenität vorhanden, so das Methodenpapier weiter, ist der geschätzte Gesamteffekt nicht interpretierbar.

Folgen wir dem IQWiG-Methodenpapier und den üblichen Standards, so darf für Deutschland der Vergleich Diuretikum versus ACE-Hemmer nur in der Gruppe der Nichtschwarzen herangezogen werden. Das heißt, dass Diuretika hinsichtlich Insults und kombiniertem CVD-Endpunkt keine Vorteile gegenüber den ACE-Hemmern aufweisen.

Grundsätzlich sind Studien wie ASSK mit einer ausschließlich afroamerikanischen Patientenpopulation, oder ALLHAT mit 35% Anteil an Afroamerikanern sowie JMIC-B und NICS-EH mit rein japanischer Population nicht repräsentativ für die ethnische Zusammensetzung der bundesdeutschen Bevölkerung.

GESAMTFAZIT

- Die Daten der ASCOT-BPLA-Studie sowie einer neueren Metaanalyse von 22 klinischen Studien geben weitere Hinweise auf negative metabolische Effekte von Diuretika.
- Bei einer korrekten Anwendung der Einschlusskriterien des Berichtsplans hätte die ALLHAT-Studie nicht in die Auswertung eingeschlossen werden dürfen. Die Daten der post-hoc Analyse der ALLHAT-Studie zur Diabetesmanifestation werden zum Teil fehlinterpretiert. Gängige statistische Kriterien werden nicht berücksichtigt. Eine erhöhte Inzidenz von schweren kardiovaskulären Ereignissen im Langzeitverlauf ist bei den Patienten nicht ausgeschlossen, bei denen unter antihypertensiver Therapie mit Diuretika ein Diabetes mellitus neu entsteht.
- Das geringe Auftreten einer Herzinsuffizienz unter Chlortalidon in der ALLHAT-Studie ist durch das Studiendesign und die in der Studie durchgeführte Diagnosestellung (mit)bestimmt.
- Die Ergebnisse des Berichts stellen die Diuretika als Wirkstoffgruppe der ersten Wahl bei der Initialbehandlung der Hypertonie heraus. Vor allem die metabolischen Veränderungen durch Diuretika und deren ungeklärte Auswirkungen auf langfristige atherosklerotische Prozesse lassen diese Aussage als nicht gerechtfertigt erscheinen. Es darf bezweifelt werden, dass in der täglichen Praxis beim Einsatz von Diuretika eine Hypokaliämie frühzeitig diagnostizierbar und mit Kalium-Supplementen therapierbar ist.

Literatur

1. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S: Diabetes and cardiovascular events in hypertensive patients. *Hypertension* 1999; 33:1130-1134
2. ALLHAT Officers: Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomised to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288(23): 2981-2997
3. Barzilay JI, Davis BR, Cutler JA et al.: Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomised to receive 3 different classes of antihypertensive treatment. *Arch Intern Med* 2006; 166:2191-2201
4. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR et al.: Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:895-906
5. Davey-Smith G, Bracha Y, Svendsen KH et al. Incidence of Type 2 diabetes in the randomized Multiple Risk Factor Intervention Trial. *Ann Int Med* 2005 ; 142:313-322
6. Dunder K, Lind L, Berglund L, Lithell H: Increase in blood glucose concentrations during antihypertensive treatment as a predictor of myocardial infarction: population based cohort study. *BMJ* 2003; 326:681-685
7. Elliott WJ, Meyer PM : Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs : a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369:201-207
8. Messerli FH, Weber MA: ALLHAT-All hit or all miss? Key questions still remain. *Am J Cardiol* 2003; 92:280-281
9. Nilsson PM, Cifkova R, Kjeldsen SE, Mancia G: Prevention of type 2 diabetes mellitus with antihypertensive drugs. *European Society of Hypertension Newsletter* 2006; 7:No.27
10. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F et al.: Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004; 43:963-969
11. Wright JT, Dunn JK, Cutler JA et al.: Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. *JAMA* 2005; 293: 1595-1608

4.2.23 sanofi-aventis Deutschland GmbH

Autoren:

Dr. Heinz Riederer

Dr. med. Ludger Rosin, Ludger

Dr. med. Markus Schwerdtfeger

Adresse:

Sanofi-aventis Deutschland GmbH

Dr. Heinz Riederer

Potsdamer Straße 8

10785 Berlin

Stellungnahme sanofi-aventis zum IQWiG Vorbericht A05-09

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

Zusammenfassung

Zunächst sei unserer Stellungnahme eine grundsätzliche Kritik an der Verfahrensweise des IQWiG im Nutzenbewertungsverfahren A05-09 vorangestellt. Die Durchführung eines kombinierten Anhörungsverfahrens ist in dem am 19.12.2006 publizierten Methodenpapier 2.0 des IQWiG nicht vorgesehen und verstößt somit gegen die eigene Methodik. Darüber hinaus ist dieses Verfahren auch im Hinblick auf das am 1. April 2007 inkraft tretende GKV-WSG rechtlich problematisch, das in §35b, rückwirkend für alle laufenden Verfahren gültig, ein separates Stellungnahmeverfahren zum Berichtsplan vorsieht. Wir fordern daher ein dem GKV-WSG und der IQWiG-Methodik konformes Nutzenbewertungsverfahren.

Im Sinne der Verfahrenstransparenz fordern wir darüber hinaus das IQWiG auf, alle eingehenden Stellungnahmen zeitnah und nicht erst mit dem Endbericht zu veröffentlichen sowie den Anhörungsberechtigten ein Wortprotokoll der Anhörung zur Verfügung zu stellen.

Mit dem Vorbericht A05-09 zur vergleichenden Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie hat das IQWiG eine ausführliche und detaillierte Bewertung ausgewählter Studien vorgelegt. Der Vorbericht weist jedoch schwerste methodische Mängel auf und verstößt in wesentlichen Punkten gegen das Methodenpapier des IQWiG. Darüber hinaus entsteht durch eine für die Fragestellung ungeeignete Festlegung der Ein- und Ausschlusskriterien von klinischen Studien ein verzerrtes Bild der tatsächlichen Evidenzlage und führt notwendigerweise zu einem Ergebnis, das jeglichen evidenzbasierten Bewertungen internationaler Fachgesellschaften konträr entgegen steht. Eine eingehende Analyse des Vorberichts zeigt insbesondere folgendes:

Anhand der selbstgesetzten Ein- und Ausschlusskriterien des IQWiG hätten 10 von 16 Studien gar nicht berücksichtigt werden dürfen und 2 Studien hätten zusätzlich berücksichtigt werden müssen. Angesichts dieser schwerwiegenden Mängel ist eine grundsätzliche Revision des Vorberichts dringend geboten.

Neben methodischen Fehlern, die zu einer inhaltlichen Fehlbewertung führen, ist der Vorbericht darüber hinaus als Grundlage für etwaige zukünftige G-BA-Entscheidungen völlig ungeeignet, da die Versorgungsrealität der Auswahl eines geeigneten Therapeutikums durch die vorhandenen Krankheitsrisiken und die Begleiterkrankungen der Patienten bestimmt ist. Dies wird in der vorliegenden Nutzenbewertung jedoch nahezu vollständig ignoriert.

Darüber hinaus möchten wir auf schwerwiegende Inkonsistenzen in der statistischen Methodik hinweisen. In der Argumentation zum Diabetesrisiko von Diuretika wird eine Post-hoc-Analyse der ALLHAT-Studie als valide Evidenzquelle angeführt. Im Methodenpapier des IQWiG wurden Post-hoc-Analysen jedoch mit dem Verweis auf mangelnde Validität abgelehnt und in vorangegangenen Bewertungsverfahren mit Verweis auf das Methodenpapier regelmäßig ignoriert. Hier muss unbedingt eine Klarstellung erfolgen.

Im Einzelnen nehmen wir wie folgt Stellung:

1. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

Im Vorbericht werden 2 Studien zu Unrecht aus der Bewertung ausgeschlossen. Beide Studien erfüllen inhaltlich die Einschlusskriterien des Berichtsplans. Dabei geht es zum einen um die IDNT (Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial) Studie (7,22), zum anderen um die ANBP-2 Studie (27).

Die *IDNT Studie* wird ausgeschlossen, da sie das Einschlusskriterium „Patienten mit dauerhafter Erhöhung der Blutdruckwerte wie unter 4.1.1 im Vorbericht definiert (Syst. \geq 140 und/oder Diast. \geq 90 mmHg)“ nicht erfüllt. Tatsächlich jedoch lag der mittlere Ausgangsblutdruck ausweislich der Publikation von Lewis (22) in der Irbesartan Gruppe bei 160/87, in der Amlodipin Gruppe bei 159/87 und in der Placebo Gruppe (Standardtherapie) bei 158/87 mmHg. Die *ANBP-2 Studie* wurde ausgeschlossen, da Diuretika als eine der Prüfinerventionen auch Bestandteil der Therapie in der ACE-Hemmer Gruppe waren (1). Auch in ALLHAT kam es zu einer Mischung der beiden

Interventionsgruppen: Nach 5 Jahren bekamen 20,2% der Patienten mit dem ACE-Hemmer ebenfalls ein Diuretikum und 8,9% der Diuretika Patienten ebenfalls einen ACE-Hemmer (6). Die Begründung für eine fehlende Berücksichtigung der ANBP2 Studie erschließt sich daher nicht. Über diese beiden Studien hinaus fehlt der Verweis auf die *ASCOT Studie (BPLA)* (13), die zwar aufgrund der im Berichtsplan genannten Kriterien ausgeschlossen wurde, aber dennoch wertvolle und keinesfalls zu ignorierende Daten zum Einsatz moderner Antihypertensiva wie Calciumantagonisten und ACE-Hemmern im Vergleich zu älteren Substanzen liefert. Die Problematik des vom IQWiG zu Unrecht vorgenommenen Ausschlusses von ASCOT-BPLA wird offenkundig, wenn man sich den NICE Bericht anschaut. Hier wurde diese Studie berücksichtigt und das NICE kommt im Gegensatz zum IQWiG zu der Schlussfolgerung, dass der Einsatz von Calciumantagonisten mit einer niedrigeren Inzidenz von Schlaganfall, instabiler Angina und Diabetes sowie mit einer höheren Therapietreue verbunden ist.

2. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien

Die *ALLHAT Studie* erfüllt nicht das Einschlusskriterium E2. Ausweislich der Arbeit von Barzilay traten signifikante Unterschiede in der Verschreibung der verschiedenen Antihypertensiva auf (1 Jahres Follow up: signifikant mehr Betablocker in der Lisinoprilgruppe als in der Chlortalidongruppe) (6). Der Kommentar auf Seite 165 ist spekulativ: „Wenn auch in der ALLHAT-Studie die Kombinationstherapie in jeder Gruppe wahlweise mit Reserpin, Clonidin oder Atenolol durchgeführt wurde, ist doch anzunehmen, dass aufgrund des doppelblinden Designs die Verteilung dieser 3 Substanzen zwischen den Behandlungsgruppen gleichmäßig erfolgte“ und reicht zum Beleg der Gleichverteilung nicht aus. Die ALLHAT Studie (3, 4) alleine trägt zu den Analysen über 10.000 Patienten bei. Die erheblichen Kritikpunkte sind in der Fachwelt gut bekannt. Es ist daher von einer bewussten Ignoranz dieser Kritikpunkte auszugehen, wenn der Studie keine erkennbaren Mängel zugestanden werden (2, 16): Keine wirklich vergleichbare Blutdrucksenkung in den Studienarmen, Diuretika wurden bei bisher gut eingestellten Patienten im Rahmen der Studie abgesetzt (und damit zu Ungunsten der dann neu angesetzten Substanz). Durch die Testung ACE-Hemmer vs. Diuretikum konnte die sinnvolle Kombination nicht zum Einsatz kommen (ACE-Hemmer wurden stattdessen häufig mit Betablockern kombiniert). Es wurde keine systematische Endpunktanalyse durchgeführt und - vor allem – die Studie wurde ohne Beteiligung von Angiotensin-II-Rezeptorblockern durchgeführt.

In der *INSIGHT Studie* wurde keine Monotherapie, sondern in der Interventionsgruppe eine Kombination aus HCT und Amilorid getestet (9). Darüber hinaus gibt es keinen klaren Beleg, dass Patienten mit sekundärer Hypertonie wirklich ausgeschlossen wurden.

Die *HAPPHY Studie* wurde zu Unrecht eingeschlossen, da der Wirkstoff Bendroflumethiazid nicht als Monosubstanz, sondern nur als Kombinationspräparat erhältlich ist. Zudem müsste das unklare Concealment entsprechend der IQWiG-eigenen Regeln („Biometrische Qualität“) als methodisch „grob mangelhaft“ gewertet und der Einfluss dieser grob mangelhaften Studie auf die Gesamtaussage durch eine Sensitivitätsanalyse untersucht werden. Beide Kritikpunkte gelten ebenfalls für die *MRC-Studie*.

Der Einschluss der *NICS-EH Studie* ist in vielerlei Hinsicht nicht adäquat: 1) Trichlormethiazid ist in Deutschland nur als Kombinationspräparat mit Amilorid erhältlich. 2) Das Einschlusskriterium E5 wird nicht erfüllt (keine 1000 Patientenjahre pro Behandlungsgruppe ausweislich (5)) 3). Laut Methodenteil der Publikation handelt es sich bei dieser Studie um eine *per protocol* Analyse der Daten. Sie wird aber als *intention to treat* Analyse eingestuft. Die Begründung dafür auf Seite 54 ist mangelhaft. 4) kein klares Concealment. 5) Sekundäre Hypertoniker waren nicht explizit ausgeschlossen.

In der *VHAS Studie* wurde bei der Eskalationstherapie zunächst Captopril verabreicht. Bei anhaltend hohen Blutdruckwerten erfolgte jedoch eine freie ärztliche Therapiewahl, so dass hier das Einschlusskriterium Seite 5, Punkt 4.1.2 nicht erfüllt wurde.

Die im Vorbericht des IQWiG präsentierte Schlussfolgerung der *VALUE Studie* im Hinblick auf die Unterlegenheit der AT1-Blocker im Vergleich zu Kalziumantagonisten (Endpunkt Myokardinfarkt) ist falsch. So wurden in einer Analyse der VALUE Daten aus dem Lancet 2004 die Patienten unter Valsartan und Amlodipin hinsichtlich der Geschwindigkeit und des Ausmaßes der Blutdrucksenkung gematcht (26). Das Ergebnis: Keine signifikanten Unterschiede im Hinblick auf den kombinierten Endpunkt kardialer Ereignisse sowie Schlaganfall, Tod und Myokardinfarkt, aber signifikante Reduktion der Herzinsuffizienz unter Valsartan.

Den Studien *SHELL*, *UKPDS 39*, *JMIC-B* und *VHAS* wird im Vorbericht ein grober Mangel vorgeworfen. Es bleibt unklar, warum die Studien trotzdem in die Bewertung eingeflossen sind und ihr Einfluss nicht durch eine Sensitivitätsanalyse untersucht wurde.

Zusammenfassend bleibt festzuhalten, dass unter Beachtung der im IQWiG-Berichtsplan definierten Kriterien 10 von 16 Studien eigentlich keine Berücksichtigung hätten finden dürfen. Hingegen hätten mindestens 2 weitere Studien in die Bewertung einfließen müssen. Diese wurden jedoch ungerechtfertigt von der Bewertung ausgeschlossen.

3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

Bewertung junger Patienten, Afroamerikaner und Japaner

Obwohl der Vorbericht zur initialen Behandlung von Patienten (in Deutschland) mit arterieller Hypertonie Stellung nimmt, sind zwei zentrale Selektionskriterien fraglich. 1) Der Bericht geht nicht auf jüngere Patienten ein, das Durchschnittsalter der berichteten Studien liegt bei etwa 60 Jahren. Morbidität- und Mortalitätsendpunkte können für diese Altersgruppe naturgemäß nicht berichtet werden, da das Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse sehr gering ist. Das NICE zieht daher als intermediären Endpunkt die Blutdrucksenkung heran und kommt zu dem Schluss, dass eine RAS Blockade für junge Patienten vorteilhaft erscheint. Die Diskussion dieses Sachverhalts ist der klinischen Bedeutung einer guten Blutdruckeinstellung bei jüngeren Patienten keinesfalls angemessen. 2) Unklar ist, warum Arbeiten berücksichtigt wurden, die vor allem bei Afroamerikanern (AASK) und bei Japanern (NICS-EH, JMIC-B) durchgeführt wurden. Obwohl diese Studien natürlich global eine wichtige Bedeutung für die Therapie haben, spielen sie für die Versorgungssituation und Entscheidung für eine Therapie in Deutschland keine Rolle. Auch das Ergebnis der ALLHAT-Studie kann aufgrund des Patientenkollektivs (großer Anteil farbiger Patienten) nicht ohne weiteres auf die deutsche Bevölkerung übertragen werden. So zeigt sich z.B. im Endpunkt Herzinsuffizienz in der Zusammenschau (wie auf Seite 153 ausgeführt) kein Vorteil von Diuretika gegenüber ACE-Hemmern in der nichtschwarzen Bevölkerung. Im Endergebnis bleibt diese Differenzierung unberührt.

Datenbasis zur Bewertung von Nebenwirkungen und Therapietreue ungeeignet

Während die zur Bewertung von harten Endpunkten herangezogene Datenbasis aus RCTs geeignet erscheinen mag, ist sie zur Bewertung von Nebenwirkungen und der Therapietreue gänzlich ungeeignet. Die erforderlichen Daten werden zu einem weit überwiegenden Teil nicht aus RCTs gewonnen – im IQWiG Bericht ist daher die Datenbasis zur Beantwortung der Frage ungeeignet. In seinem Methodenpapier (V. 2.0 vom 19.12.2006, Seite 76) führt das IQWiG aus, wie es

individuelle Risikoabschätzungen für Patienten in die Auswertung mit einbezieht, nämlich durch die Erfassung des Risikos, ein unerwünschtes Ereignis zu erleiden. Erst durch eine weitergehende vergleichende Untersuchung lässt sich aber abgrenzen, ob es sich dabei um zufällige (koinzidentielle) Ereignisse oder um reale unerwünschte Arzneimittelwirkungen gehandelt hat. Im vorliegenden Bericht kommt es zu einer Vermischung dieser Begrifflichkeiten ohne weitere eingehende Erläuterung (siehe z. B. Seite XI, 106f, Seite 113, Seite 168f). Die Aussage, dass unerwünschte Ereignisse tatsächlich (teilweise) begründete unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind, lässt sich üblicherweise erst dann treffen, wenn aus den Unterschieden in den Inzidenzen (RR) oder ggf. auch Prävalenzen (OR) nach Ausschluss von Bias und Confounder ein Excess Risk (ER) oder Attributable Risk (AR), Attributable Risk Fraction (AR%) darstellbar ist, oder aber eine pharmakologische Plausibilität existiert. Durch die sprachliche Vermischung im Bericht wird suggeriert, dass es sich bei den diskutierten Ereignissen stets um unerwünschte Arzneimittelwirkungen gehandelt hat. Eine solche Differenzierung nach "Risk" und "Attributable Risk" ist jedoch nicht durchgängig, stattdessen finden sich überwiegend deskriptive Darstellungen der Ereignishäufigkeiten. In jedem Falle aber wäre anstelle der rein deskriptiven Darstellung eine erweiterte methodische Bearbeitung nötig gewesen (z. B. vergleichende Analyse der Organsysteme nach MedDRA in Relation zu den einzelnen Substanzen, Diskussion der AR, Differenzierung der "wahren" UAW, Schlussfolgerung im Kontext unterschiedlicher oder vergleichbarer Risiken und deren Gewichtung), wenn diese Risikobetrachtung später mit in die Empfehlungen einfließen soll.

Die im Berichtsplan zur Untersuchung der Therapietreue herangezogene Vorgehensweise ist erneut nicht adäquat. Randomisierte, kontrollierte Studien sind zur Beantwortung der Frage der Therapietreue ungeeignet. Daher kann der Vorbericht nur zu dem Schluss kommen, dass „in den Studien keine solchen Daten erhoben wurden und ein Vergleich der Zufriedenheit nicht vorgenommen werden kann“ (S. x). Beispielhaft seien drei Arbeiten zur Therapietreue genannt (12, 15, 18). In allen 3 Arbeiten wird auf der Basis einer suffizienten Methodik den AT1-Blockern die höchste Therapietreue zugeordnet, während die Diuretika konsistent am schlechtesten abschneiden. Es muss also angenommen werden, dass es dem IQWiG nicht um die Beantwortung dieser Frage ging.

Endpunkt Notwendigkeit einer Dialyse- oder Nierentransplantationstherapie

Die Messung der GFR wird als valide Methode (20) zur Abschätzung der Nierenfunktion betrachtet, nicht aber die Änderung des Kehrwerts der Serumkreatininkonzentration pro Zeiteinheit (25). Dieses Vorgehen wird nicht weiter begründet und steht im Gegensatz zu internationalen Konsensus-Dokumenten, wie z.B. zur „Note for Guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension“ der europäischen Zulassungsbehörden. Wissenschaftlich wird diese Ansicht durch eine Arbeit von Lewis aus dem Jahre 1993 (21) begründet, in der beide Methoden miteinander verglichen wurden. Es zeigte sich, dass eine Verdopplung des Serumkreatinins (wie in der IDNT Studie (22) oder RENAAL Studie (8) als Bestandteil des kombinierten primären Endpunkts geschehen) eine zumindest 50 %-ige Reduktion der GFR bedeutet. Die Ausführungen der „Collaborative Study Group“ zur Auswahl einer geeigneten Methode zur Bestimmung der Nierenfunktion findet sich bei Rodby et al. 2000 (23) auf Seite 492 und bildet die Grundlage für die Wahl der Verdopplung des Serumkreatinins sowohl in der RENAAL als auch in der IDNT Studie. Die alleinige Akzeptanz der GFR zur Bestimmung der Wirkung auf eine Niereninsuffizienz führt dazu, dass alle Studien bei Hypertoniekollektiven mit dem Ziel, die Verzögerung einer progredienten Niereninsuffizienz aufgrund einer Hypertonie mit/und ohne begleitenden Typ 2 Diabetes nachzuweisen, aus der medizinischen Nutzenbewertung herausfallen, so dass keine Aussage zu der Zielgröße Nierenfunktionsverlust aufgrund einer progredienten Nierenfunktionseinschränkung auf dem Boden einer Hypertonie möglich ist.

Diabetesentwicklung unter Diuretika

Die Auslösung eines Diabetes mellitus durch Diuretika (und Betablocker) wird im Vorbericht nicht bestritten (im Sinne der Netzwerk Meta-Analysen von Elliott und Meyer (14)). Der IQWiG Bericht kommt jedoch überraschenderweise zu dem Schluss, dass dieser Pharmakotherapie induzierte Diabetes mit kardiovaskulären Endpunkten entweder a) nichts zu tun hat oder b) durch die kardiovaskulären Vorteile von Diuretika wieder aufgehoben wird. Diese Schlussfolgerung basiert auf einer ALLHAT post-hoc Analyse mit 534 Patienten über einen Zeitraum von 3 Jahren. Diese post-hoc Analyse ist methodisch nicht geeignet, die gestellte Frage zu beantworten. Relevante Studien zur Fragestellung werden nicht berücksichtigt.

Als Grundlage für die Argumentation dient im Vorbericht ausschließlich die im November 2006 erschienene post-hoc Analyse der ALLHAT Studie zur fehlenden kardiovaskulären Bedeutung einer Diabetogenität von Diuretika (6). Ungeachtet der Tatsache, dass vom IQWiG wiederholt post-hoc Analysen zur Bewertung relevanter Endpunkte abgelehnt wurden (siehe A04-01A

Abschlußbericht „Clopidogrel versus Acetylsalicylsäure in der Sekundärprophylaxe vaskulärer Erkrankungen“ und IQWiG-Methodenpapier) ist das Kernergebnis der Arbeit von Barzilay folgendes: Es kam in ALLHAT zu einem Anstieg der Nüchtern glukose nach 2 Jahren Studiendauer und des Neuauftretens eines Diabetes im Studienverlauf in allen 3 Behandlungsgruppen (Chlortalidon > Amlodipin > Lisinopril). Neu aufgetretener Diabetes nach 2 Jahren führte nach 5 Jahren zu häufigeren CHD Ereignissen (risk ratio 1,64; p=0,006) in der Gesamtstudie, in den einzelnen Behandlungsgruppen war dieser Unterschied aber nicht signifikant (weder für Chlortalidon [risk ratio 1,46; p=0,14], Amlodipin oder Lisinopril). Aus der fehlenden Signifikanz für die Behandlungsgruppen und der Signifikanz für die Gesamtkohorte ergibt sich, dass zur Beantwortung der Frage des Einflusses der Einzelsubstanzen entweder a) die Studiendauer zu kurz oder b) die einzelnen Behandlungsgruppen zu klein waren.

Ein Zusammenhang von Diabetes Entwicklung und CHD (und z.B. nicht für CVD) wird in der Framingham Kohorte belegt (17). In dieser Arbeit (die nicht im Vorbericht berücksichtigt wird) wurde gezeigt, dass mit zunehmender Diabetes Dauer das Risiko für CHD ansteigt und zwar in 10 Jahres Intervallen mit dem Faktor 1,38 (95%CI 0,99 – 1,92). Das Risiko für Tod aufgrund von CHD steigt im gleichen Zeitraum um den Faktor 1,86 (95% CI 1,17 – 2,93). Diese Ergebnisse wurden in einer Kohorte von 588 Personen mit einem mittleren Alter von 58 ± 9 Jahren in Framingham erhoben. Im Mittel steigt also das CHD Todesrisiko in 10 Jahresintervallen um 86%. In dieser Annahme wird die Studie von weiteren Studien unterstützt (10, 11, 19, 24).

Table 3—Risk of events for each 10-year increase in duration of diabetes

Outcome	Events (n)	Crude		Age and sex adjusted		Multivariable adjusted*	
		HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
CVD	193	1.23	0.98–1.54	1.13	0.91–1.41	1.25	0.99–1.57
CHD	86	1.33	0.96–1.84	1.22	0.89–1.67	1.38	0.99–1.92
CVD death	55	1.50†	1.02–2.21	1.30	0.89–1.90	1.44	0.97–2.15
CHD death	36	1.83‡	1.18–2.83	1.59‡	1.04–2.42	1.86†	1.17–2.93
All-cause mortality	125	1.21	0.91–1.60	1.06	0.80–1.39	1.09	0.83–1.46
Non-CVD mortality	70	0.98	0.65–1.48	0.87	0.59–1.30	0.87	0.58–1.31

*Multivariable adjustment includes age, sex, systolic blood pressure, hypertension treatment, total cholesterol, BMI, tobacco use, and electrocardiogram left ventricular hypertrophy; †P < 0.05; ‡P < 0.01.

Die Beobachtungsdauer in der ALLHAT Studie (Diabetes Neudiagnose nach 2 Jahren Laufzeit, Endpunktbewertung nach 5 Jahren, Δ 3 Jahre) ist für die Beantwortung der an sie gestellten Frage daher zu kurz oder hatte für die Analyse zu wenig Patienten verfügbar. Die Patientenzahl in der Framingham Kohorte (n=588) ist etwas höher als in der ALLHAT Kohorte (n=534), vor allem aber die Nachbeobachtung deutlich länger (ALLHAT 3 Jahre vs. Framingham 12 Jahre). Aussagen

zur kardiovaskulären Bedeutung lassen sich von der Richtung her aus ALLHAT ableiten (und die Richtung zeigt auf CHD) – den Nachweis einer fehlenden Wirkung auf kardiovaskuläre Endpunkte erbringt er aber nicht. Daher ist die nachgewiesene Diabetogenität nicht vereinbar mit der Schlussfolgerung des Berichts, dass die Diuretika in keinem Aspekt anderen etablierten Substanzklassen unterlegen sind.

ppa.



Dr. Heinz Riederer

i.V.



Dr. Ludger Rosin

i.V.



Dr. Markus Schwertfeger

Literatur

1. Australian comparative outcome trial of angiotensin-converting enzyme inhibitor- and diuretic-based treatment of hypertension in the elderly (ANBP2): objectives and protocol. Management Committee on behalf of the High Blood Pressure Research Council of Australia. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997; 24: 188-92.
2. Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung der arteriellen Hypertonie. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 2005; 34: 481-98.
3. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). ALLHAT Collaborative Research Group. *JAMA* 2000; 283: 1967-75.
4. 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: 2981-97.
5. Randomized double-blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives. National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study Group. *Hypertension* 1999; 34: 1129-33.
6. Barzilay JI, Davis BR, Cutler JA, et al. Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2006; 166: 2191-201.
7. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* 2003; 138: 542-9.
8. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.
9. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, et al. Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic in the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT). *Lancet* 2000; 356: 366-72.
10. Brun E, Nelson RG, Bennett PH, et al. Diabetes duration and cause-specific mortality in the Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 2000; 23: 1119-23.

11. Cho E, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. The impact of diabetes mellitus and prior myocardial infarction on mortality from all causes and from coronary heart disease in men. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 954-60.
12. Conlin PR, Gerth WC, Fox J, Roehm JB, Boccuzzi SJ. Four-Year persistence patterns among patients initiating therapy with the angiotensin II receptor antagonist losartan versus other antihypertensive drug classes. *Clin Ther* 2001; 23: 1999-2010.
13. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
14. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201-7.
15. Erkens JA, Panneman MM, Klungel OH, van den Boom G, Prescott MF, Herings RM. Differences in antihypertensive drug persistence associated with drug class and gender: a PHARMO study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14: 795-803.
16. ESH/ESC. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
17. Fox CS, Sullivan L, D'Agostino RB, Sr., Wilson PW. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 2004; 27: 704-8.
18. Hasford J, Mimran A, Simons WR. A population-based European cohort study of persistence in newly diagnosed hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 569-75.
19. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1717-23.
20. Levey AS. Use of glomerular filtration rate measurements to assess the progression of renal disease. *Semin Nephrol* 1989; 9: 370-9.
21. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-62.
22. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
23. Rodby RA, Rohde RD, Clarke WR, et al. The Irbesartan type II diabetic nephropathy trial: study design and baseline patient characteristics. For the Collaborative Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 487-97.
24. Sievers ML, Nelson RG, Knowler WC, Bennett PH. Impact of NIDDM on mortality and causes of death in Pima Indians. *Diabetes Care* 1992; 15: 1541-9.
25. 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: 335-42.
26. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363: 2049-51.
27. Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting--enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348: 583-92.

Anmerkung: Bereits im Vorbericht zitierte Literatur wird der Stellungnahme nicht beigelegt.

4.2.24 Selbsthilfe-Initiative HFI e.V.

Autoren:

Dr. phil. Karl-Gustaf Werner

Rainer Zurkowsky

Adresse:

Selbsthilfe-Initiative HFI e.V.

Dr. phil. Karl-Gustav Werner

Postfach 30 04 40

40404 Düsseldorf

**Stellungnahme der Selbsthilfe-Initiative HFI e.V. zum Vorbericht
Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoff-
gruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie
des IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
vom 12. 2. 2007**

**Bewertung und Interpretation der im Vorbericht in die Nutzenbewertung
eingeschlossenen Studien**

Der vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen vorgelegte Vorbericht zur vergleichenden Nutzenbewertung der fünf Wirkstoffgruppen Diuretika, Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten und Angiotensin-II-Antagonisten für die antihypertensive Therapie wird von Patientenseite sehr begrüßt.

Der Vorbericht wurde aufgrund eines Auftrags des Gemeinsamen Bundesausschusses vom 22. Februar 2005 erarbeitet. Die Selbsthilfe-Initiative HFI e.V. war am Bewertungsverfahren, wie in § 139a Abs.5 SGB V des GKV-WSG zwingend vorgesehen, nicht beteiligt.

Der Vorbericht zeigt das äußerst beklagenswerte völlige Fehlen randomisierter kontrollierter Studien zur Lebensqualität und Patientenzufriedenheit bei einer Erkrankung, die 50 % der erwachsenen Frauen und 60 % der erwachsenen Männer in Deutschland betrifft.

In den vom IQWiG in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien finden sich keine Angaben zu Krankenhausaufenthalten. Deshalb wurde dieser Endpunkt vom IQWiG nicht bewertet.

Trotz der Kenntnis einer hohen Komorbiditätsrate von Bluthochdruckpatienten muss das IQWiG zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen eine mangelhafte Datenlage feststellen. Bekannte unerwünschte Arzneimittelwirkungen von Diuretika bestehen in der vermehrten Kaliumausscheidung und damit Kalium-Verlusten im Blut, die zu Herzrhythmusstörungen führen können. Gerade bei milden Formen der Hypertonie ist durch Hypokaliämie die Sterblichkeit erhöht.

Insgesamt wurden lediglich 16 randomisierte kontrollierte klinische Vergleichsstudien weltweit zu Morbidität und Mortalität der Therapie bei Patienten mit essentieller Hypertonie vom IQWiG in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Hiervon sind die Ergebnisse einer Studie -AASK 2002-2006- aufgrund des Einschlusses von ausschließlich Afroamerikanern nach Aussage des IQWiG nicht auf die deutsche Bevölkerung übertragbar. Bezogen auf die 5 Wirkstoffgruppen liegt unter den verbleibenden 15 Studien keine Studie für den Vergleich Diuretika vs. Angiotensin-II-Antagonisten und keine Studie für den Vergleich ACE-Hemmer vs. Angiotensin-II-Antagonisten vor. Als besonders gravierend ist anzusehen, dass nur eine Studie -ALLHAT 1996-2005- geschlechtsbezogene und altersbezogene Merkmale ausgewiesen hat. Schließlich ist anzumerken, dass 7 der herangezogenen 15 Vergleichsstudien älter als 5 Jahre sind. Die älteste -MRC-O- stammt aus dem Jahr 1985.

Die Schlussfolgerung des IQWiG, Diuretika seien die blutdrucksenkende Wirkstoffgruppe mit dem am besten belegten Nutzen, kann aufgrund der unzureichenden Datenlage nicht nachvollzogen werden. Insbesondere ist die vorläufige Nutzenbewertung des IQWiG ohne Heranziehung weiterer Studien nicht geeignet, Empfehlungen für die Versorgung der Patienten mit essentieller Hypertonie mit blutdrucksenkenden Medikamenten auszusprechen.

Diese Auffassung wird dadurch bestärkt, dass Diuretika im Gegensatz zu ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Antagonisten zu Erhöhungen der Blutzuckerwerte führen und eine therapiebedürftige Diabetes-Diagnose zur Folge haben können.

4.2.25 Solvay Arzneimittel GmbH

Autoren:

Dr. Alisia Sachse

Dr. Julia Möbius

Adresse:

Solvay Arzneimittel GmbH

Dr. Julia Möbius

Hans-Böckler-Allee 20

30173 Hannover

Stellungnahme der Solvay Arzneimittel GmbH
zur vergleichenden Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver
Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller
Hypertonie durch das IQWiG
Auftragsnummer: A 05-09

1. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

entfällt in dieser Stellungnahme

2. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien

entfällt in dieser Stellungnahme

3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

- Nicht zu jedem Wirkstoffgruppenvergleich lagen Publikationen vor, die die Einschlusskriterien des IQWiG erfüllten. Entsprechend unvollständig kann dann auch nur die Nutzenbewertung sein. Darauf sollte im Fazit bzw. in der Zusammenfassung deutlicher hingewiesen werden.
- Um die Unvollständigkeit der Daten besser überbrücken zu können, sollten auch Studien mit weniger Patienten oder kürzerer Dauer, placebokontrollierte Studien sowie Beobachtungsstudien bzw. Versorgungsforschungsstudien eingeschlossen werden. Solche Studien mit geringerer Evidenzstufe könnten entsprechend markiert werden. Sie erlauben eine umfassendere Einschätzung patientenrelevanter Parameter incl. Sicherheit und Verträglichkeit. Randomisierte kontrollierte Studien allein sind keine ausreichende Basis für die Nutzenbewertung. **Referenz: Willich et al. Randomisierte kontrollierte Studien – Pragmatische Ansätze erforderlich. Dt. Ärzteblatt 2007; 103(39):A2524-A2530 (ist der Stellungnahme beigelegt)**
- Im Fazit wird der Nutzen von Substanzgruppen dargestellt - sofern es die analysierten Daten erlaubten - ohne auf Risiken einzugehen. Hier sollte jedoch auch ein Hinweis auf medikamenteninduzierte Risiken wie z.B. eine Diabetesmanifestation erfolgen.
- Als patientenrelevante Therapieziele fehlen Compliance/ Persistenz und Therapiezufriedenheit, die einen wichtigen Beitrag zur dauerhaften Therapie und damit zum Erfolg einer Therapie leisten – gerade bei der Hypertonie. Besonders Patienten, die eine blutdrucksenkende Therapie

mit einem Diuretikum oder Betablocker beginnen, brechen öfter ihre Behandlung ab.

Referenz: Van Wijk BLG et al. Rate and determinants of 10-year persistence with antihypertensive drugs. *J Hypertens* 2005; 23:2101-2107 (ist der Stellungnahme beigelegt)

- Als patientenrelevantes zerebrovaskuläres Ereignis wurde lediglich der apoplektische Insult innerhalb der Metaanalysen bewertet. Eine transitorische ischämische Attacke (TIA) wurde an entscheidender Stelle mit der Begründung ignoriert, dass sie weniger genau zu diagnostizieren sei als ein schweres zerebrovaskuläres Ereignis. Hier ist zwar anzuerkennen, dass die Symptomatik in 15 – 25 % der Fälle nicht durch den erstbehandelnden Arzt als TIA erkannt wird, jedoch ist sie ein wichtiges Warnsymptom für zerebro- und auch kardiovaskuläre Erkrankungen und geht mit einem erhöhten vaskulären Langzeitrisiko einher. In den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie wird sogar ausdrücklich darauf hingewiesen, dass eine TIA ebenfalls ein Schlaganfall ist, der eine identische Diagnostik und Rezidivprävention erfordert.
Referenz: <http://www.dgn.org/59.0.html>
Eine rasche Diagnostik und Einleitung einer Sekundärprävention könnte dazu beitragen, bleibende Defizite zu vermeiden. Das hat durchaus hohe Patientenrelevanz.
Referenz: Sander D, Conrad B. Die transitorisch ischämische Attacke – ein medizinischer Notfall. *Dt. Ärzteblatt* 2006;103 (30) A2041-A2046 (ist der Stellungnahme beigelegt)
- Die IDNT-Studie wurde mit der Begründung ausgeschlossen, dass der Publikation nicht eindeutig zu entnehmen war, ob es sich bei der Studienpopulation um Patienten mit dauerhaft erhöhten Blutdruckwerten (also mit essentieller Hypertonie) handelte. Diese Frage hätte sich möglicherweise durch eine Autorenanfrage klären lassen, auf die es jedoch keinen Hinweis gibt.
Den Publikationen zur Studie ist immerhin zu entnehmen, dass die Studienpatienten danach ausgesucht wurden, im Sitzen Blutdruckwerte >135 mmHg systolisch und >85 mmHg diastolisch zu haben oder eine dokumentierte antihypertensive Therapie.
(Referenzen liegen dem IQWiG vor: Berl et al. 2003, *Ann Int Med*; Lewis et al. 2001, *N Engl J Med*)
- Eine Zusammenfassung der Datenlage zum kombinierten vaskulären Endpunkt ist nach Aussagen des IQWiG bezüglich der Kalziumantagonisten im Vergleich zu den Angiotensin-II-Antagonisten wegen „Heterogenität der Ergebnisse“ nicht möglich. Die vom Institut verwendeten Daten stammen dabei aus der VALUE- und der MOSES-Studie, zu deren Differenzierung des IQWiG selbst schreibt: „Die MOSES-Studie war im Unterschied zur VALUE-Studie eine Sekundärpräventionsstudie bei Patienten nach Schlaganfall.“ Logische

21-MRZ-2007 11:23 Von:SHRZ.HLLG.&IN. MED. +49 511 8572912 An:+49 511 857 1 3431 S.3/4

Konsequenz aus diesem Unterschied zwischen den Studienpopulationen wäre, beim Einsatz von Antihypertensiva zwischen der Primär- und der Sekundärprophylaxe zu unterscheiden.

Insgesamt liefert der Vorbericht einen relativ guten Überblick über größere Studien (RCT) zu den analysierten antihypertensiven Wirkstoffgruppen. Man kann daraus ableiten, dass die Nutzenbewertung differenziert vorgenommen werden muss, denn unterschiedliche Patientengruppen zeigen unterschiedliche Nutzen-Risiko-Profile.

Stattdessen wird leider versucht, Diuretika (insbesondere Thiazide und Chlorthalidon) eine Rolle als „Volksantihypertensiva“ zuzuschreiben. Dies ist wissenschaftlich nicht haltbar, da Diuretika eine vergleichsweise ungünstige Nutzen-Risiko-Relation aufweisen und unter Gesamtbetrachtung der Kosten incl. derer für die Folgemorbidität (z.B. Diabetes mellitus) auch nicht wirtschaftlich sinnvoll erscheinen.

Referenz: Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet 2007; 369:201-207 (ist der Stellungnahme beigelegt)

Interessant ist auch, dass das Ergebnis dieses Vorberichtes offenbar bereits auf politischer Ebene vorweggenommen wurde und die Objektivität dieses Berichtes damit insgesamt fragwürdiger macht. In der Drucksache 15/5670 des Deutschen Bundestages vom 09.06.2005 mit dem Titel „Unterrichtung durch die Bundesregierung/ Gutachten 2005 des Sachverständigenrates zur Begutachtung der Entwicklung im Gesundheitswesen/ Koordination und Qualität im Gesundheitswesen“ hieß es bereits: „925: Eine initiale Hypertonie-Therapie mit einem Diuretikum ist eine preisgünstige und effektive Therapie, die jedoch selten primär angewandt wird. Auch unter dem Aspekt der Reduktion von unerwünschten Arzneimittelwirkungen und damit der Verbesserung der Compliance sind niedrigdosierte Diuretika Mittel der ersten Wahl. Sie stellen ideale Kombinationspartner für alle anderen antihypertensiven Substanzklassen dar. ...“ (S. 366).

Eine wissenschaftlich ausgewogene Auswahl der Antihypertensiva, die einer ständigen Prüfung unterliegt, stellen die Leitlinien der Deutschen Hochdruckliga® dar, nach der fünf Substanzklassen als Mittel der ersten Wahl eingeordnet sind. Sie tragen auch der Erkenntnis Rechnung, dass eine Nutzen-Risiko-Abwägung patientenbezogen durchzuführen ist.



Dr. Alisia Sachse



Dr. Julia Möbius

4.2.26 Takeda Pharma GmbH

Autoren:

Dr. med Reinhold Hübner

Adresse:

Takeda Pharma GmbH
Dr. med. Reinhold Hübner
Viktoriaallee 3-5
52066 Aachen

Stellungnahme der Takeda Pharma GmbH

Wir beziehen uns auf den Vorbericht zur Bewertung der antihypertensiven Wirkstoffgruppen A05-09. Enttäuschend ist die fehlende praktische Relevanz des Vorberichts für die klinische Tätigkeit. Beispielhaft seien hier die Leitlinien des amerikanischen JNC VII genannt, die in der initialen Therapie der arteriellen Hypertonie Patientengruppen mit unterschiedlichen Empfehlungen auf der Basis von „compelling indications“ und der Blutdruckhöhe definieren. Ausweislich dieser Empfehlungen kann die initiale Behandlung mit Diuretika nur für die Gruppe der Patienten ohne compelling indications und mit einem Blutdruckwert von $< 160 / 95$ empfohlen werden. Entsprechende Handlungsempfehlungen fehlen im vorliegenden Bericht.

Darüber hinaus möchten wir folgende einzelne Kritikpunkte am Vorbericht vorbringen:

1. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

Eine bedeutende Studie mit einem ACE-Hemmer-Diuretika-Vergleich (ANBP 2) wurde ausgeschlossen, weil in Eskalationsstufe 3 im ACE-Hemmer Arm ein Diuretikum verwendet werden konnte. In der Ergebnispublikation werden jedoch Diuretika nicht als Bestandteile der begleitenden antihypertensiven Therapie angegeben. Nach Wing et al. erhielten lediglich 6% der Studienpatienten am Ende der Studie drei oder mehr Antihypertensiva und damit die oben angeführte Arzneimittelkombination. Das Einschlusskriterium des IQWiG-Berichtes, identische Eskalationstherapie in den Vergleichsgruppen zu haben, wird jedoch sehr unterschiedlich ausgelegt. Verglichen mit der ALLHAT-Studie, wo zum Beispiel im Diuretika-Arm 9% der Patienten am Ende der Studie kein Diuretikum sondern einen ACE-Hemmer oder einen Kalziumantagonisten erhielten, erscheinen der Ausschluss der ANBP 2- und der gleichzeitige Einschluss der ALLHAT-Studie nicht stringent. Die ANBP 2-Studie sollte daher unbedingt in die Nutzenbewertung des IQWiG einbezogen werden. Auch das NICE hat die antihypertensive Eskalationsmedikation der Studien überprüft und die ANBP 2 Studie in die Analyse aufgenommen.

Nicht nachvollziehbar ist ebenfalls der Ausschluss der IDNT-Studie. Ausschlussgrund in dem IQWiG-Bericht: „keine Patienten mit dauerhafter Erhöhung der Blutdruckwerte wie unter 3.1 definiert“. Die Einschlusskriterien sind in der Arbeit von Lewis mit $> 135/85$ mm Hg definiert. Ausweislich der Ergebnispublikation hatten diese Patienten jedoch im Mittel Blutdruckwerte von $160/95$, was den geforderten Blutdruckwerten von $\geq 140/90$ mm Hg entspricht. Somit erfüllt diese Arbeit die Einschlusskriterien und sollte demnach in dem IQWiG-Bericht berücksichtigt werden.

2. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien

2.1. Ein- und Ausschlusskriterien

Im IQWIG-Bericht fällt auf, dass verschiedene Arbeiten berücksichtigt wurden, obwohl sie formal nicht die Einschlusskriterien erfüllen.

2.1.1. Einschlusskriterium E2

Auf S. 7 des IQWIG-Berichtes wird als Einschlusskriterium E2 gefordert: „Behandlung mit einem in Deutschland zugelassenen und erhältlichen Wirkstoff folgender Wirkstoffgruppen: ...“ Da es sich bei dem Thema des IQWIG-Berichtes um die Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie handelt, muss demnach vorausgesetzt werden, dass die in den Studien verwendeten Wirkstoffe als Monotherapie in Deutschland erhältlich sind. Laut aktueller Roter Liste sind jedoch sowohl Trichlormethiazid als auch Bendroflumethiazid in Deutschland nicht als Monosubstanz, sondern lediglich als Kombinationspräparat erhältlich. Dieses Einschlusskriterium wird demnach in 3 Studien missachtet. Hierbei handelt es sich um die Studien HAPPHY, MRC und NICS-EH.

2.1.2. Einschlusskriterium E5

Für die Berücksichtigung einer Studie werden nach dem Einschlusskriterium E5 (S. 7) mindestens 1000 Patientenjahre pro Studienarm verlangt. In der NICS-EH-Studie betrug die Beobachtungsdauer 1666,5 Tagen in der Nicardipin-Gruppe (n=204), was in etwa 931 Patientenjahre entsprechen dürfte, und 1440,5 Tagen in der Trichlormethiazid-Gruppe (n=210), wo demnach in etwa 829 Patientenjahre zu erwarten wären. Somit ist zu bezweifeln, dass in der NICS-EH-Studie in beiden Patientenarmen die Anzahl von 1000 Patientenjahren erreicht wurde, insbesondere deshalb, da die maximale Studiendauer 5 Jahre betrug, wenn nicht schon zu einem früheren Zeitpunkt durch einen definierten Endpunkt das Studienziel erreicht wurde.

2.1.3. Einschlusskriterium „Therapiestrategie mit einem Wirkstoff“

Auf S. 5 des IQWIG-Berichtes wird festgelegt, dass die zu prüfende Intervention jeweils eine definierte antihypertensiv-medikamentöse Therapiestrategie mit einem Wirkstoff der 5 Wirkstoffgruppen sein muss. Aus diesem Grund ist es nicht nachvollziehbar, warum die INSIGHT-Studie berücksichtigt wurde, obwohl hier in der Interventionsgruppe nicht nur ein Wirkstoff, sondern zwei (HCT und Amilorid) verabreicht wurden. Diese Studie darf daher nicht eingeschlossen werden.

2.1.4. Einschlusskriterium „gleiche Eskalationstherapie“

Ein weiteres Einschlusskriterium ist, dass die Eskalationstherapie in Interventions- und Vergleichsgruppe gleich ist und somit eine bestimmte Reihenfolge der Eskalation festgelegt werden muss, die in beiden Gruppen identisch ist (S. 5, 4.1.2). Auch dieser Punkt wird missachtet, da bei der ALLHAT-Studie wahlweise Reserpin, Clonidin oder Atenolol bei erhöhten Blutdruckwerten eingenommen werden durften. Hierzu erfolgt auf S. 165 der Kommentar: *„Wenn auch in der ALLHAT-Studie die Kombinationstherapie in jeder Gruppe wahlweise mit Reserpin, Clonidin oder*

Atenolol durchgeführt wurde, ist doch anzunehmen, dass [...] die Verteilung dieser 3 Substanzen zwischen den Behandlungsgruppen gleichmäßig erfolgte.“ Diese Annahme reicht jedoch nicht als Beleg für die Gleichverteilung aus. In der VHAS-Studie wird bei der Eskalationstherapie zunächst Captopril verabreicht. Bei anhaltend zu hohen Blutdruckwerten erfolgte jedoch die freie ärztliche Therapiewahl, sodass auch hier das Einschlusskriterium nicht erfüllt wurde.

2.1.5. Ausschlusskriterium A1

Sowohl in der ALLHAT-Studie als auch in der INSIGHT- und der NICS-EH-Studie wird nicht deutlich, dass das Ausschlusskriterium „Patienten mit sekundärer Hypertonie“ (S. 7, Ausschlusskriterium A1) berücksichtigt wurde, da aus keiner der Arbeiten hervorgeht, dass diese Patienten explizit ausgeschlossen wurden.

2.1.6. Zusammenfassung

Bei korrekter Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien dürfen folgende Studien im IQWIG-Bericht nicht berücksichtigt werden: INSIGHT, ALLHAT, VHAS, HAPPHY, MRC und NICS-EH.

2.2. Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die deutsche Bevölkerung

Da der Bericht Hinweise für das deutsche Gesundheitssystem geben soll, ist unklar, warum Arbeiten berücksichtigt wurden, die wie die AASK-Studie bei Afroamerikanern und die NICS-EH- sowie die JMIC-B-Studie in Japan durchgeführt wurden. Insbesondere bei Farbigen konnte bereits ein schlechteres Ansprechen auf ACE-Hemmer nachgewiesen werden, sodass diese Ergebnisse nicht ohne weiteres auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar sind. Auch das Ergebnis der ALLHAT-Studie kann aufgrund des Patientenkollektivs nicht ohne weiteres auf die deutsche Bevölkerung übertragen werden (siehe 2.4. dieser Stellungnahme).

2.3. Studienqualität

Im Verlauf des Berichtes werden auch die Arbeiten berücksichtigt, deren Studienqualität grobe Mängel aufweisen und bei denen nach S. 10 des Berichtes somit die Gesamtaussage grundsätzlich in Frage zu stellen ist. Hier wird zwar einschränkend eingeworfen, dass die Angabe „grobe Mängel“ nicht zwangsläufig eine Beschreibung der Qualität der Studie selber, sondern ggf. auch durch die Qualität der Publikationen bedingt ist. Solange dies jedoch nicht durch weitere Informationen (z.B. durch den Autor) eindeutig belegt werden kann, sollten Aussagen derartiger Studien höchstens als Hinweis betrachtet und nicht mit anderen Arbeiten, die eine gute Studienqualität aufweisen, zusammengefasst werden. Dies könnte sonst dazu führen, dass auch die Gesamtaussage nicht verwertbar ist. Aus diesem Grund sollten nach der Beurteilung des IQWIG-Berichtes zumindest die VHAS-, die SHELL-, die UKPDS-39- und die JMIC-B-Studie bei der Gesamtauswertung nicht berücksichtigt werden.

2.4. Bewertung der größten Einzelstudien

ALLHAT

Laut IQWiG-Bericht soll ALLHAT die einzige Studie sein, deren Methodik keine Mängel aufweist. Unberücksichtigt bleibt hier, dass die Verblindung der Endpunkterhebung unklar ist, was ein Mangel ist.

Beim Vergleich der Blutdruckwerte fällt auf, dass die erreichten systolischen Blutdruckwerte unter Diuretika-Therapie 2 mm Hg niedriger als unter ACE-Hemmer-Therapie und 0,8 mm Hg als unter Amlodipin-Therapie lagen. Auf S. 165 des IQWiG-Berichtes wird aufgeführt: „Andere Publikationen hingegen haben die Änderung des Blutdrucks sehr wohl in direkter Korrelation mit dem Auftreten kardiovaskulärer Endpunkte in Verbindung gebracht. [...] Bis auf die Herzinsuffizienz standen jedes kardiovaskuläre Ereignis und die Gesamtmortalität in direkter Relation zu den erreichten Blutdruckdifferenzen.“ Demnach dürften die Ergebnisse der Studie zumindest teilweise auf die optimalere Blutdrucksenkung zurückzuführen sein. Trotz der Blutdruckunterschiede war Chlorthalidon außerdem nur in einzelnen sekundären Endpunkten, nicht aber im primären Endpunkt überlegen.

Interessant ist in diesem Zusammenhang auch die Aussage auf S. 6: *„Der Blutdruck wurde 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].“* Hier wird die ALLHAT-Studie zitiert, die allerdings einen signifikanten Unterschied zwischen den Studienarmen aufzeigt, der mit der Höhe des Blutdrucks korreliert.

Daneben ist die Übertragbarkeit der ALLHAT-Studie auf das deutsche Gesundheitssystem fragwürdig. So waren sowohl in der Interventions- als auch in der Vergleichsgruppe in etwa 35% Farbige (ALLHAT 2002), die bekanntlich weniger auf ACE-Hemmer ansprechen, und daneben auch noch Asiaten und amerikanische Ureinwohner. Die Ergebnisse der Subgruppenauswertung bei Farbigen und Nicht-Farbigen werden ausführlich auf den Seiten 152-154 des IQWiG-Berichtes dargestellt. Aus diesen Ergebnissen wird deutlich, dass es bezogen auf die deutsche Bevölkerung keinen Nachweis eines Vorteils einer Diuretika- gegenüber einer ACE-Hemmer-Therapie gibt.

In der ALLHAT-Studie sollte die beste antihypertensive Initialtherapie ermittelt werden, sodass man in der Studie überwiegend Patienten im mittleren Alter erwarten würde, die noch nicht antihypertensiv behandelt wurden. Das Durchschnittsalter betrug jedoch 67 Jahre, und 90 Prozent der Patienten waren bereits antihypertensiv vorbehandelt, sodass also keine Initial- sondern lediglich eine (zum Teil auch nur initiale) Monotherapie nach eventueller Therapieumstellung beurteilt werden konnte.

Auch bezüglich der Eskalationstherapie bietet die Arbeit einige Schwachpunkte. Nicht nur, dass die genaue Reihenfolge unklar ist, es werden auch Kombinationstherapeutika ausgewählt, die außer bei den Diuretika eher untypisch und zum Teil auch nachteilig sind. So werden zwar Betablocker erlaubt (vorteilhafte Kombination mit Diuretika durch Blockade des durch die Volumenreduktion aktivierten Renin-Angiotensin-System), aber andere gängige Kombinationen (z.B. ACE-Hemmer und Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer und Diuretika) werden von vornherein ausgeschlossen. Dies führt in der Studie dazu, dass die Diuretika durch die Kombination mit Betablockern an sich schon eine sehr vorteilhafte Therapie aufweisen, die teilweise zu den positiven Ergebnissen beitragen könnte. Diese

Ergebnisse dürften jedoch nicht auf die Mono-, sondern auf die Kombinationstherapie zurückzuführen sein. Diese optimalere Kombinationstherapie könnte auch die deutlichere Blutdrucksenkung in der Diuretika-Gruppe erklären, zumal Betablocker die am meisten verordnete Kombinationstherapie war. Überhaupt wurden durch diese Auswahl der Eskalationstherapie bis auf die Kombination Diuretikum und Betablocker überwiegend Kombinationstherapien gewählt, die im Alltag nur in seltenen Fällen eine Anwendung finden.

Schließlich ist der Endpunkt Herzinsuffizienz kritisch zu betrachten, da durch Diuretika eine Herzinsuffizienz maskiert und durch Kalziumantagonisten vorgetäuscht werden kann, was ebenfalls einen bedeutenden Einfluss auf die Ergebnisse haben dürfte (Pilz 2003).

Zusammenfassend wird deutlich, dass die ALLHAT-Studie nicht nur methodische Schwächen aufweist, sondern aufgrund des hohen Anteils an Farbigen, Asiaten und amerikanischen Ureinwohnern nicht ohne weiteres auf die deutsche Bevölkerung bezogen werden kann. Bei Betrachtung der Subgruppenanalysen zeigte sich allenfalls ein Vorteil der Diuretika im Vergleich zu den Kalziumantagonisten, der jedoch auch durch methodische Schwächen zustande kommen könnte. Eine Überlegenheit gegenüber ACE-Hemmern war in der Subgruppe der Nicht-Farbigen nicht mehr nachweisbar.

VALUE

In dieser Arbeit wird ein bedeutender Aspekt bei der Studienbewertung überhaupt nicht erwähnt. So betrug nicht nur am Ende des Beobachtungszeitraumes der durchschnittliche Blutdruck in der Valsartangruppe 139,3 / 79,2 mm Hg und in der Amlodipingruppe 137,5 / 77,7 mm Hg, was einer Senkung seit Studienbeginn von insgesamt 15,2 / 8,2 bzw. 17,3 / 9,9 mm Hg entspricht. Im IQWiG-Bericht wird gar nicht der größte Schwachpunkt der Studie aufgeführt, dass nämlich während des gesamten Studienverlaufs die Blutdruckwerte der Amlodipingruppe niedriger waren als in der Valsartangruppe.

Auf Seite 165 liefert der IQWiG-Bericht selbst schon die Begründung für die scheinbare Überlegenheit des Amlodipins gegenüber dem Valsartan (Zusammenhang Hypertonie-kardiovaskuläre Ereignisse [siehe Beurteilung der ALLHAT-Studie]), weshalb also Herzinfarkte unter Valsartan signifikant häufiger beobachtet wurden. Diese These wird auch durch die Arbeit von Weber et al. unterstützt, wo 5006 Patientenpaare der VALUE-Studie unter anderem nach Blutdruck, Alter und Geschlecht gematched und ihre Ergebnisse miteinander verglichen wurden. Hier zeigte sich kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die Anzahl der Herzinfarkte, jedoch ein signifikant geringeres Vorkommen einer Herzinsuffizienz in der Valsartangruppe (Weber et al.). Diese Arbeit wird im IQWiG-Bericht überhaupt nicht erwähnt, was Zweifel an der Vollständigkeit der Literaturrecherche aufkommen lässt. Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass Valsartan dem Amlodipin keineswegs unterlegen, sondern bezüglich der Herzinsuffizienzrate sogar überlegen ist. Somit wird deutlich, dass auch Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten keiner anderen der insgesamt 5 Wirkstoffgruppen unterlegen sind. Im Gegensatz zu den Diuretika konnten jedoch in allen berücksichtigten Studien Vorteile gegenüber der Vergleichsmedikation nachgewiesen werden.

2.5. Vergleiche von Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten mit anderen Wirkstoffgruppen

Auch der Vorwurf auf S. 143 des IQWIG-Berichtes, dass es für den Vergleich von Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten mit den anderen Wirkstoffgruppen keine Studien gibt ist unzutreffend. Darüber hinaus laufen aktuelle große Studien, die weitere Ergebnisse für die Klasse der Sartane erwarten lassen (z.B. ONTARGET / TRANSCEND). Daneben gibt es auch randomisierte, kontrollierte Studien, die Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten mit Diuretika vergleichen. Diese wurden jedoch durch den Berichtsplan aufgrund der Studiengröße oder der Endpunkte willkürlich ausgeschlossen (z.B. Benz et al., Lindholm et al., Schoenberger et al.). Hier gibt es keinen Hinweis darauf, dass Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten den Diuretika unterlegen sind. Im Gegenteil ist tendenziell eher eine Überlegenheit der Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten zu erkennen. Obwohl diese Studien nicht die Einschlusskriterien erfüllen, könnten sie dennoch in der Diskussion erwähnt werden, da es sonst im IQWIG-Bericht überhaupt keine Informationen zum Vergleich der Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten mit den Diuretika gibt.

3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

3.1. Patientenalter

In diesem IQWIG Bericht sollte die Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie ermittelt werden. Da bei vielen Patienten bereits im mittleren Alter eine arterielle Hypertonie nachgewiesen und eine Therapie begonnen wird, sollten sich die Ergebnisse des IQWIG-Berichtes auch darauf beziehen. Im IQWIG-Bericht beträgt jedoch das Durchschnittsalter der in den berücksichtigten Studien behandelten Patienten zwischen 52 und 70 Jahren, was insgesamt einem durchschnittlichen Alter aller Patienten von etwa 60 Jahren entsprechen dürfte. Somit kann sich die Aussage dieses Berichtes auch nur auf dieses Patientenkollektiv beziehen, sodass anhand dieses Berichtes keine Therapieempfehlungen zur Behandlung der arteriellen Hypertonie jüngerer Patienten (z.B. unter 50 Jahren) gemacht werden können. Hier wäre ein Vorgehen entsprechend dem NICE wünschenswert gewesen, das zusätzlich Surrogatstudien mit dem primären Endpunkt der Blutdruckänderung eingeschlossen hatte, um auch die jüngeren Patienten adäquat beraten zu können. Ausweislich des NICE Berichtes (S. 17 der Zusammenfassung des NICE Berichtes) werden ACE-Hemmer für jüngere Patienten (< 55 Jahre) empfohlen, Calciumantagonisten und Diuretika für ältere Patienten (> 54 Jahre).

3.2. Wirkstoffgruppen

Der vorliegende IQWIG-Bericht ist ein Vergleich unterschiedlicher Wirkstoffgruppen. Allerdings werden ausschließlich einzelne Wirkstoffe, die insbesondere innerhalb der Wirkstoffgruppe der Diuretika sehr unterschiedliche Wirkmechanismen aufweisen und daher teilweise sehr unterschiedlich sind, verglichen. Mit Verweis auf den WIDO-ATC Code sind dadurch also in der Wirkstoffgruppe „Diuretika“ neben kaliumsparenden Diuretika wie Aldosteron-Antagonisten (oder auch Triamteren und Amilorid) auch Sulfonamide oder Thiazide. Ist es legitim, die Ergebnissen von Diuretika mit einem anderen Wirkmechanismus auch auf die übrigen Diuretika zu übertragen und somit pauschal von der Überlegenheit der Diuretika zu sprechen?²⁴⁴

auch wenn beispielsweise kaliumsparende Diuretika (als Monosubstanz) und Schleifendiuretika gar nicht im IQWIG-Bericht berücksichtigt wurden?

Unklar ist demnach, ob als Fazit des IQWIG-Berichtes von Diuretika als die Wirkstoffgruppe mit dem am besten belegten Nutzen gesprochen werden kann oder ob wie in der Schlussfolgerung auf Seite VI gesagt werden sollte, dass Thiaziddiuretika und Chlorthalidon die blutdrucksenkenden Wirkstoffe mit dem am besten belegten Nutzen sind. (Für die in der Schlussfolgerung empfohlene Kombination der Thiazide mit kaliumsparenden Diuretika fehlt im Vorbericht jegliche Evidenz). Thiaziddiuretika scheinen in Kombination mit Amilorid (INSIGHT) vorteilhaft zu sein. Die anderen berücksichtigten Studien, in denen Thiazide als Monotherapie eingesetzt wurden, erfüllen bis auf die MIDAS-Studie gar nicht die Einschlusskriterien, da der Wirkstoff nur als Kombinationspräparat in Deutschland erhältlich ist. Dementsprechend sollte die getroffene Aussage überarbeitet und an die verschiedenen Anmerkungen und Schwächen der einzelnen Studien angepasst werden.

3.3. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen und Therapietreue

Bezüglich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen werden im IQWIG-Bericht aufgrund der nur „mangelhaften Datenlage“ keine Empfehlungen ausgesprochen. Durch die selbst auferlegte Beschränkung auf Vergleichsstudien mit Substanzen der gewählten Stoffklassen wird eine umfassende Evidenz aus Placebo kontrollierten Studien künstlich ausgeschlossen, die jedoch für das „patientenrelevante Therapieziel“ Verminderung bzw. Reduktion sonstiger unerwünschter Arzneimittelwirkungen“ essentiell wären, da nur ein Placebo Vergleich Aussagen zur Inzidenz von NW erlaubt. Hier wird lediglich auf die Diabetesmanifestation eingegangen (siehe 3.4. dieser Stellungnahme). Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten gelten, wie sich auch in der Zwischenauswertung der ONTARGET-Studie im Vergleich zu den ACE-Hemmern ergab, als ausgesprochen nebenwirkungsarm (Sleight 2005). Dies hat eine große Bedeutung für die Patientencompliance, denn nur die regelmäßige Einnahme der antihypertensiven Medikation macht eine wirklich effektive Langzeittherapie der arteriellen Hochdruckerkrankung möglich.

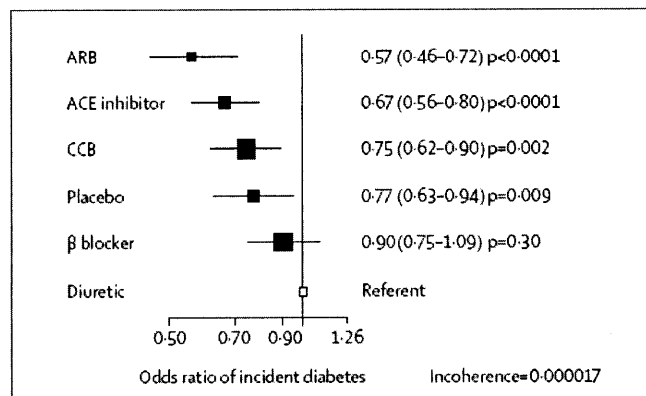
Um die Fragestellung der Lebensqualität zu beantworten, kann der vorliegende Bericht auch keine Antwort geben. Einerseits fehlt der Begriff „Quality of Life“ in der Suchstrategie und andererseits sollte dann die Recherche auf Kohortenstudien ausgeweitet werden, da die Lebensqualität dort sehr valide gemessen werden kann. Die Auswirkungen auf die Lebensqualität und die Therapietreue werden in dem IQWIG-Bericht aus diesem Grund auch nahezu gar nicht behandelt. So wird von den berücksichtigten Studien die Lebensqualität nur in einer japanischen Studie (NICS-EH) und einer bei Afroamerikanern durchgeführten Studie (AASK) untersucht, was nicht ohne weiteres auf Deutschland übertragbar sein dürfte. Da insbesondere die Therapietreue aber für eine konstante Blutdrucksenkung und somit zu einer Reduktion patientenrelevanter Endpunkte führt, sollte ihr eine besondere Beachtung geschenkt werden. Die direkte Korrelation erniedrigter Blutdruckwerte mit dem Auftreten kardiovaskulärer Endpunkte wurde bereits erläutert.

Insbesondere zwei Arbeiten haben sich mit dem Vergleich der Therapietreue zwischen den 5 Wirkstoffgruppen beschäftigt. In der Arbeit von Erkens et al. konnte bei Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten die beste Therapietreue nachgewiesen werden, gefolgt von ACE-Hemmern und in großem Abstand von Betablockern, Kalziumantagonisten und Diuretika.

Ähnliche Ergebnisse zeigen sich in der Arbeit von Conlin et al., wo in der Gruppe, die mit Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten behandelt wurde, eine signifikant größere Therapietreue nachgewiesen werden konnte als in den anderen Antihypertensiva-Gruppen. Auch hier zeigte sich eine fast gleiche Reihenfolge der Antihypertensiva-Gruppen bezüglich der Therapietreue: Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten gefolgt von ACE-Hemmern, Kalziumantagonisten, Betablockern und Diuretika. Interessanterweise haben die in dem IQWiG-Bericht favorisierten Diuretika in beiden Untersuchungen die geringste Therapietreue, was sich langfristig durch eine schlechtere Blutdruckeinstellung und durch ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bemerkbar machen dürfte. Bei den berücksichtigten Studien im IQWiG-Bericht dürfte die Ursache für die hohe Quote der Patienten, die auch bei Studienende noch Diuretika einnahmen, sein, dass eine randomisierte kontrollierte Studie Compliance-Probleme antagonisiert und daher für die Bewertung der Therapie im Alltag nur bedingt aussagekräftig ist.

3.4. Diabetesentwicklung

Im IQWiG-Bericht wird auf der Grundlage einer post-hoc-Analyse der ALLHAT-Studie geschlussfolgert, dass der medikamenteninduzierte Diabetes mit den kardiovaskulären Endpunkten entweder nichts tun habe oder eventuelle Nachteile durch die kardiovaskulären Vorteile der Diuretika wieder ausgeglichen würden (Barzilay et al.). In dieser Arbeit zeigte sich ein Anstieg der Nüchtern glukose nach 2 Jahren Studiendauer und des Neuauftretens eines Diabetes im Studienverlauf in allen 3 Behandlungsgruppen (Chlortalidon > Amlodipin > Lisinopril). Ein neu aufgetretener Diabetes nach 2 Jahren führte nach 5 Jahren zu häufigeren CHD-Ereignissen in der Gesamtstudie, in den einzelnen Behandlungsgruppen war dieser Unterschied aber nicht signifikant. Da sich in den einzelnen Gruppen jedoch eine deutliche Tendenz zeigte, stellt sich die Frage, ob ein signifikantes Ergebnis nur deshalb nicht erreicht wurde, weil die Beobachtungsgruppe zu kurz oder die Subgruppen zu klein waren. Dies wird bei Betrachtung der Ergebnisse der Framingham-Studie deutlich, wo zwar die Kohorte nur geringfügig größer (588 im Vergleich zu 534) aber die Beobachtungszeit deutlich länger war (12 Jahre versus 3 Jahre) (Fox et al.). In dieser Arbeit, die nicht im IQWiG-Bericht berücksichtigt wird, wurde gezeigt, dass mit zunehmender Diabetesdauer das Risiko für CHD ansteigt und zwar in 10 Jahres-Intervallen mit dem Faktor 1,38 (95%-CI 0,99 – 1,92). Das Risiko für Tod aufgrund von CHD steigt im gleichen Zeitraum um den Faktor 1,86 (95%-CI 1,17 – 2,93). Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass Diuretika bezüglich der Diabetogenität durchaus den anderen Wirkstoffgruppen unterlegen sind.



3.5. Primär- und Sekundärprävention des Schlaganfall

Bei den Empfehlungen des IQWiG-Berichtes fehlt der Hinweis, dass sich bei der Auswahl der Antihypertensiva insbesondere auch nach den Komorbiditäten der Patienten gerichtet werden sollte. Bei den AT-II-Rezeptorantagonisten zeigten sich sowohl bei der Sekundär- als auch bei der Primärprävention des Schlaganfalls signifikante Vorteile. Sowohl in der LIFE- als auch in der im IQWiG-Bericht nicht berücksichtigten Placebo kontrollierten SCOPE-Studie wurden in der Gruppe der Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten seltener Schlaganfälle beobachtet. Bezüglich

der Sekundärprävention des Schlaganfalls zeigte sich in der MOSES-Studie (Schrader et al. 2005), in der die Patienten in den letzten 24 Monaten ein zerebrales Ereignis hatten, eine signifikante Senkung der Rate aller kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse durch die Therapie mit einem Angiotensin-II-Rezeptor-Antagonisten im Vergleich zu einem Calciumantagonisten. Schrader et al. (2003) berichten in der ACCESS-Studie, dass ein Angiotensin-II-Rezeptorantagonist im Vergleich zu Placebo eine frühzeitige neurohumorale Hemmung mit vergleichbaren positiven Effekten bei einer zerebralen und bei einer myokardialen Ischämie bewirkt und sicher in der Anwendung beim akuten Schlaganfall ist. Candesartan führte dabei bei Einsatz in den ersten sieben Tagen nach einem Schlaganfall zu einer signifikanten Verbesserung der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten bei diesen Patienten durchaus als Mittel der ersten Wahl berücksichtigt werden sollten.

4. Gesamtbewertung des IQWiG-Berichtes und Schlussfolgerung

Während eine Nutzenbewertung der antihypertensiven Substanzklassen grundsätzlich als sinnvoller Ansatz betrachtet wird, muss jedoch festgestellt werden, dass der vorliegende Vorbericht zum Thema der initialen Therapie dem Ziel einer objektiven Darstellung der Datenlage nicht gerecht wird. Mehrere Studien wurden berücksichtigt, obwohl sie die Einschlusskriterien nicht erfüllen, und eingeschlossene Studien vielfach gegen die Kriterien des Berichtsplans verstoßen. Die Erweiterung der Diuretika Monotherapie auf die Kombination mit kaliumsparenden Diuretika in der Schlussfolgerung auf S. 172 erscheint willkürlich und stützt sich nicht auf die Evidenz des Vorberichts. Auch die Zusammenfassung von Studien mit groben Mängeln und mit großer Heterogenität muss kritisiert werden. Insgesamt bleibt beispielsweise nur eine Studie mit Diuretika übrig, die nicht schon aufgrund der Ein- oder Ausschlusskriterien ausgeschlossen werden muss und auch keine groben methodischen Mängel enthält. Therapieempfehlungen für jüngere Hypertoniker sind in diesem Bericht nicht zu finden, wobei es sich gerade bei diesen Patienten um die Zielgruppe handelt, die bei dem Thema dieses IQWiG-Berichtes angesprochen werden sollte.

Bei Berücksichtigung der oben aufgeführten Kritikpunkte ergibt sich folgende neue Schlussfolgerung: Diuretika und Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten sind die einzigen der untersuchten Wirkstoffgruppen, die bei keinem Therapieziel einer anderen Wirkstoffgruppe unterlegen waren. Während sowohl bei Diuretika als auch bei Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten ein Zusatznutzen gegenüber Kalziumantagonisten hinsichtlich des Risikos für eine Herzinsuffizienz belegt ist, ist ein Zusatznutzen hinsichtlich des Insults und kardiovaskulärer Komplikationen gegenüber Betablockern bei hypertensiven Patienten mit einer Myokardhypertrophie lediglich bei Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten belegt.

5. Literatur

1. ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to Angiotensin-Converting-Enzyme Inhibitor or Calcium Channel Blocker versus Diuretic. JAMA 288:2981-97 (2002).
2. Barnett, A. H.; Bain, St. C.; Bouter, P.; Karlberg, B.; Madsbad, St.; Jervell, J. J.; and Mistonen, J.; for the Diabetic Exposed Telmisartan and Enalapril Study Group: Angiotensin-Receptor Blockade versus Converting-Enzyme Inhibition in Type 2 Diabetes and Nephropathy. N Engl J Med 351, 1952-1961 (2004).
3. Barzilay JI, Davis BR, Cutler JA, et al. Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). Arch Intern Med 166, 2191-201 (2006).

4. Benz, J. R.; Black, H. R.; Graff, A.; Reed, A.; Fitzsimmons, S. and Shi, Y.: Valsartan and hydrochlorothiazide in patients with essential hypertension. A multiple dose, double-blind, placebo controlled trial comparing combination therapy with monotherapy. *Journal of Human Hypertension* 12, 861-866 (1998).
5. Cochrane Collaboration: Cochrane Collaboration open learning material for reviewers. Version 1.1 November 2002. <http://www.cochrane-net.org/openlearning/PDF/Openlearning-full.pdf>
6. Conlin, P. R.; Gerth, W. C.; Fox, J.; Roehm, J. B.; Boccuzzi, S. J.: Four-Year Persistence Patterns Among Patients Initiating Therapy with the Angiotensin II Receptor Antagonist Losartan Versus Other Antihypertensive Drug Classes. *Clinical Therapeutics* 23, 1999-2010 (2001).
7. Dahlöf, B.; Devereux, R. B.; Kjeldsen, S. E.; Julius, St.; Beevers, G.; de Faire, U.; Fyhrquist, F.; Ibsen, H.; Kristiansson, K.; Lederballe-Pedersen, O.; Lindholm, L. H.; Nieminen, M. S.; Omvik, P.; Oparil, S.; Wedel, H.; for the LIFE study group: Cardiovasculär morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *The Lancet* 359, 995-1003 (2002).
8. Erkens, J. A.; Panneman, M. M.; Klungel, O. H.; van der Boom, G.; Prescott, M. F.; Herings, R. M. C.: Differences in antihypertensive drug persistence associated with drug class and gender: a PHARMO study. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 14, 795-803 (2005).
9. Fox CS, Sullivan L, D'Agostino RB, Sr., Wilson PW. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 27, 704-708 (2004).
10. Lindholm, L. H.; Persson, M.; Alaupovic, P.; Carlberg, B.; Svensson, A., Samuelsson, O.: Metabolic outcome during 1 year in newly detected hypertensives: results of the Antihypertensive Treatment and Lipid profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (ALPINE study). *Journal of Hypertension* 21, 1563-1574 (2003).
11. Lithell, H.; Hansson, L.; Skoog, I.; Elmfeldt, D.; Hofmann, A.; Olofsson, B.; Trenkwalder, P.; Zanchetti, A. for the SCOPE Study Group: The Study on COgnition and Prognosis in the Elderly (SCOPE); outcomes in patients not receiving add-on therapy after randomization. *Journal of Hypertension* 22, 1605-1612 (2004).
12. Millard, P.S.: Do irbesartan and amlodipine reduce cardiovascular events in diabetic patients? *Journal of Family Practice* 52 (8), 593-594 (2003).
13. Pilz, H.: ALLHAT – kritisch gesehen. *Journal für Hypertonie* 7 (4), 16-19 (2003).
14. Schoenberger, J. A. for the Losartan Research Group.: Losartan with Hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension. *Journal of Hypertension* 13, 43-47 (1995).
15. Schrader, J.; Lüders, St.; Kulschewski, A.; Berger, J.; Zidek, W.; Treib, J.; Einhäupl, K.; Diener, H. Chr.; Dominiak, P.; on behalf of the ACCESS Study Goup: The ACCESS Study. Evaluation of Acute Candesartan Cilexetil Therapy in Stroke Survivors. *Stroke* 34, 1699-1703 (2003).
16. Schrader, J.; Lüders, St.; Kulschewski, A.; Hammersen, F.; Plate, K.; Berger, J.; Zidek, W.; Dominiak, P.; Diener, H. Chr.; for the MOSES Study Group: Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared With Nitrendipine for Secondary Prevention. Principal Results of a Prospective Randomized Controlled Study (MOSES). *Stroke* 36, 1218-1226 (2005).
17. Sleight, P.: The ONTARGET / TRANSCEND Trial Programme: baseline data. *Acta Diabetol* 2005, 50-56 (2005).
18. Weber, M. A., Julius, St.; Kjeldsen, S. E.; Brunner, H. R.; Ekmann, St.; Hansson, L.; Hua, T.; Laragh, J. H.; McInnes, G. I.; Mitchell, L.; Plat, F.; Schrok, M. A.; Smith, B.; Zanchetti, A.: Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 363, 2049-2051 (2004).
19. WIdO und DIMDI: Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2007. http://wido.de/fileadmin/wido/downloads/pdf_arzneimittel/wido_arz_amtl_atc-index_0107.pdf
20. Wing et al, A Comparison of Outcomes with Angiotensine-Converting-Enzyme Inhibitors and Diuretics for Hypertension in the Elderly. *N Engl J Med* 348(7), 583-592 (2003).

4.2.27 Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Autoren:

Julia Schiffner-Rohe

Dr. Steffen Wahler

Adresse:

Verband forschender Arzneimittelhersteller e.V.

Julia Schiffner-Rohe

Hausvogteiplatz 13

10117 Berlin

Stellungnahme des VFA zum Vorbericht des IQWiG: Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie.

Einleitung

Am 21.02.2007 wurde der Vorbericht zu „ Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie“, Auftrag A05/09, vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht.

Die Hypertonie ist zwar eine der Volkskrankheiten in Deutschland, wird jedoch bislang nicht hinreichend therapiert: Nach Zahlen des Robert-Koch-Instituts haben in Deutschland bis zu 50% der erwachsenen Frauen und 60% der erwachsenen Männer erhöhten Blutdruck. Mehr als 90% haben dabei eine essentielle Hypertonie [...]. In Deutschland und anderen Ländern erhält oft weniger als 1 von 10 Patienten mit hohem Blutdruck eine angemessene Behandlung (Vorbericht, S. iv).

Nach den Angaben des IQWiG reicht die Behandlung der Hypertonie bei etwa der Hälfte der Patienten mit nur einem Wirkstoff (Monotherapie) zur Kontrolle des Blutdrucks aus, bei den übrigen muss ein zweites oder sogar drittes Medikament kombiniert werden (Vorbericht S. v). Der jetzt vorgelegte Bericht des IQWiG beschränkt sich auf die Bewertung der Monotherapie für Patienten mit essentieller Hypertonie.

Der Vorbericht kommt dabei pauschalisiert zu dem Ergebnis, dass eine Therapie mit Diuretika die Behandlung erster Wahl sein sollte. Dem Vorbericht liegen jedoch teils grobe Mängel in der Bearbeitung zugrunde, deren Beseitigung das Ergebnis verändern könnten, sodass der VFA eine entsprechende Überarbeitung beantragt.

Die einzelnen Mängel sollen nun im Folgenden dargestellt werden, der VFA ist gerne im Rahmen einer wissenschaftlichen Erörterung bereit, diese Punkte zu diskutieren und weiter darzulegen.

Die Stellungnahme gliedert sich dabei in die Kommentierung von

- A) Verfahrenstechnischen Mängeln
- B) Methodischen Mängeln
- C) Interpretation der Ergebnisse

A) Verfahrenstechnische Mängel

Beteiligung der Hersteller

Das Methodenpapier 2.0 sieht auch einen Kontakt zu den Herstellern vor, zum einen zur Identifikation von unpublizierten Studien (siehe auch Kommentare zu Punkt B.1), zum anderen um noch unklare Punkte der Publikationen zu klären (Methodenpapier 2.0 S. 18). Die Autoren der einzelnen Studien wurden kontaktiert, wenn auch häufig ohne Antwort (VB S. 20). Es verbleibt jedoch unklar, warum das IQWiG zur Klärung der verbleibenden offenen Punkte nicht direkt an die Sponsoren der Studien herangetreten ist. Diese hätten zu einer Klärung der Unklarheiten beitragen können. Dies sollte im Rahmen einer Anhörung erläutert werden.

Zudem sieht das GKV-WSG, das am 01.04.2007 in Kraft tritt vor, dass bei der Nutzen- sowie Kosten-Nutzenbewertung die im Gesetz definierten Betroffenen (u.a. die Hersteller) in die einzelnen Schritte eingebunden werden müssen. Dieses Gesetz gilt für alle Verfahren, die zum Zeitpunkt des Inkrafttretens des Gesetzes noch nicht abgeschlossen sind, wovon beim vorliegenden Vorbericht ausgegangen werden muss. Daher sieht der VFA das IQWiG auch von Gesetzes wegen verpflichtet, die Hersteller zu involvieren. Ein Übergehen dieser ist nicht vertretbar.

B) Methodische Kritik

1. Recherchestrategie / gefundene Literatur

- *Recherche nach Primärliteratur*

Die Recherche erfolgte laut Vorbericht für Originalpublikationen erst ab 06/2004 (Vorbericht, S. 8). Eine Begründung für diese Einschränkung fehlt, zumal einige der Wirkstoffe in der Bewertung zu

diesem Zeitpunkt bereits zugelassen waren und demnach schon publizierte Studien vorgelegen haben.

Zudem erfolgte keine Anfrage nach unpublizierten Studien bei den Herstellern (Vorbericht S. 16). Dieses Vorgehen wird wie folgt begründet:

„Mit dem definierten Einschlusskriterium von mindestens 500 Patienten oder 1000 Patientenjahre pro Untersuchungsgruppe wurde davon ausgegangen, dass im Rahmen der systematischen Recherche in bibliographischen Datenbanken alle für die vorliegende Fragestellung relevanten Studien identifiziert wurden“. Die systematische Recherche ermöglicht es allerdings nicht, noch unpublizierte Studien zu identifizieren, auf die das IQWiG durch Nachfrage bei den Herstellern jedoch aufmerksam geworden wäre.

Das Methodenpapier beschreibt, dass es aufgrund zeitlicher Vorgaben nur eingeschränkt möglich sein kann, nicht publizierte Informationen abzufragen (S. 18). Ein Amendment zum Berichtsplan sah jedoch die verzögerte Fertigstellung des Berichts bereits am 10.07.2006 vor, demnach ist auch eine Rechtfertigung durch zeitliche Vorgaben nicht vertretbar.

Dem VFA ist zumindest eine Studie bekannt (JIKEI-Heart Studie, präsentiert als 'late breaking trial' von Mochizuki et al. auf der WCC/ESC in Barcelona 2006), die demzufolge nicht in die Bewertung des Nutzens aufgenommen wurde. Der VFA beantragt daher, die Nutzenbewertung unter Berücksichtigung der aktuellen Datenlage zu wiederholen.

- *Keine Angabe der Gründe für Ausschluss aus dem Volltextscreening*

Im Rahmen der Studienselektion wurden in einem ersten Schritt 2638 Treffer anhand von Titel oder Abstract ausgeschlossen (97%, Vorbericht (S. 19)). Die Gründe für diesen Ausschluss sind im Bericht nicht genannt, es wird lediglich auf eine fehlende Relevanz hingewiesen. Durch das Fehlen dieser Angaben ergibt sich ein Widerspruch in den Treffern zwischen dem Technology Appraisal des NICE (National Collaborating Centre for Chronic Conditions. Hypertension: management of hypertension in adults in primary care: partial update. London: Royal College of Physicians, 2006.) und dem Vorbericht des IQWiG. Es ist daher auch nicht nachvollziehbar, warum z.B. die Studien PHYLLIS, SHEP-P, SHEP, SYST-EUR nicht zur Bewertung des Nutzens herangezogen wurden.

- *Keine Recherche von Studienregistern/Zulassungsunterlagen*

In den bisherigen Verfahren des IQWiG wurden die publizierten Ergebnisse mit den Angaben aller öffentlich zugänglichen Informationsquellen verglichen, um Aussagen hinsichtlich der Publikationsqualität und Validität der Ergebnisse treffen zu können. Dies war auch für die Bewertung der Antihypertensiva entsprechend vorgesehen (Berichtsplan, S. 11: „Suche in öffentlich zugänglichen Dokumenten der Zulassungsbehörden EMEA und FDA“). Von diesem Vorhaben wurde im Laufe der Bearbeitung des Vorberichts Abstand genommen. Eine Begründung hierfür fehlt und sollte nachgereicht werden.

2. Bewertung der Studien-/Publikationsqualität

Basis für die Bewertung der Studien- und Publikationsqualität durch das IQWiG ist unter anderem die Datenkonsistenz innerhalb der Publikation und im Vergleich zu anderen Publikationen zur gleichen Studie. Abgesehen von der Problematik, dass das IQWiG bei dem vorliegenden Vorbericht nicht alle Informationsquellen für die Bewertung der Datenkonsistenz herangezogen hat (siehe auch Punkt B.1), ist weder im Methodenpapier, noch im Vorbericht eine Definition gegeben, ab wann eine Dateninkonsistenz als relevant angesehen wird (VB S. 54). Diese sollte dringend ergänzt werden.

Im vorliegenden Vorbericht beschreibt das IQWiG, dass einer Studie „grobe Mängel“ attestiert werden, wenn die Gesamtaussage grundsätzlich in Frage zu stellen, wenn die Mängel behoben würden. Im Rahmen der Anhörung wäre zu klären, auf welcher Evidenz diese Einteilung basiert, und worauf diese Einteilung fußt. Werden hier z.B. explizite Nachberechnungen vorgenommen? Der VFA würde eine Erläuterung des Vorgehens anhand von Beispielen sehr begrüßen.

3. Festsetzung der Ein-/Ausschlusskriterien

Die bereits im Berichtsplan festgelegten Mindestfallzahlen von n=500 und einer Mindestbeobachtungsdauer von einem Jahr bzw. 1000 Patientenjahren für die Berücksichtigung einzelner Studien im Rahmen der Metaanalysen, erscheinen willkürlich und sind an keiner Stelle begründet. Es wäre hilfreich zu verstehen, welche Überlegungen zu diesen Richtgrößen geführt haben.

Weiters sind Inkonsistenzen bei der Anwendung der Ein- und Ausschlusskriterien erkennbar. Hierzu seien folgende Beispiele aufgeführt:

- Ruggeneti, Fassi, Ilieva et al. (12) : Ausschluss (S.208) wegen E1 (Patienten mit dauerhafter Erhöhung des Blutdruck): Dies ist ein offensichtlicher Widerspruch zur Publikation, denn schon

die Tabelle der "Baseline Characteristics" (p.1944) zeigt mittlere Blutdruck Daten von ca 150/87 (syst/diast) in allen Gruppen. Dies ist umso bedauerlicher weil gerade diese Studie mit nur ca. 300 Pat/ Gruppe und einer medianen Beobachtungsdauer von 3.6 Jahren eine 2.6-fache Verzögerung von Microalbuminurien der Kombination ACE Hemmer/Kalziumantagonist gegenüber Placebo belegt.

- Pepine, Handberg, Cooper-Dehoff et al. (11): Ausschluss (S.222) wegen E2, hier: unterschiedliche Eskalationsschemata. D.h. mit dem Einwand, dass in dieser Studie nicht zwei Behandlungen sondern zwei unterschiedliche Behandlungsschemata verglichen werden, werden die Daten von 22576 Patienten nicht berücksichtigt während bei der Betrachtung des Endpunkts Herzinfarkts im Vorbericht mangels Masse selbst einzelne Studien zitiert werden. Die Studie zeigt im Gegensatz zur entsprechenden Analyse im Vorbericht keine Überlegenheit der Kalziumantagonisten Strategie hinsichtlich Herzinfarkts.
- Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al.(15) Ausschluss (S. 211) wegen E2, hier: Eskalationsschema, da Diuretika als Prüfsubstanz auch Bestandteil der Therapie mit ACE-Hemmern war. Dagegen wurde ALLHAT nicht ausgeschlossen, obwohl doch auch bei dieser Studie ein cross-over der Therapien stattgefunden hat: über 20% der ursprünglich mit ACE-Hemmern therapierten Patienten erhielten nach einem Zeitraum von 5 Jahren ebenfalls ein Diuretikum. Konsequenterweise hätte auch diese Studie aufgrund der Verletzung von E2 ausgeschlossen werden müssen.

4. Biometrische Bewertung der einzelnen Studien

Die Aussagen des Vorberichts werden stark von den Ergebnissen der ALLHAT-Studie dominiert. Daher beschränken sich die Kommentare des VFA hinsichtlich der biometrischen Bewertung der einzelnen Studien auf diese eine.

ALLHAT wird in Fachkreisen sehr kritisch betrachtet, die Kritik ist auch hinreichend publiziert (siehe z.B. (3) oder auch T. Unger (2003); download auf der homepage der Berliner Ärztekammer: http://www.aerztekammer-berlin.de/10_Aktuelles/bae/18_BERLINER_AERZTE/Berliner_Aerzte_bis_2005/BAEthem/ThemaArtikel2003_10/allhat_studie/Unger_kontra__ALLHAT.html). Dennoch ist dies die einzige der im Vorbericht betrachteten Studien, die durch das IQWiG „ohne Mängel“ bewertet wird. Der VFA hingegen attestiert dieser Studie „grobe Mängel“, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass eine Behebung der Unzulänglichkeiten zu konträren Ergebnissen führen würde:

- Die Studie wurde parallel an „Schwarzen“ und „nicht-Schwarzen“ durchgeführt, wobei etwa ein Drittel der Patienten „Schwarze“ waren. Das untersuchte Studienkollektiv entspricht daher in seiner Verteilung der Hautfarbe nicht der deutschen Bevölkerung. Sowohl aus post-hoc-Analysen der ALLHAT-Studie als auch aus anderen Studien (13) ist bekannt, dass „Schwarze“ einen anderen Stoffwechsel haben, der insbesondere bei der Therapie mit ACE-Hemmern von Bedeutung ist. Es stellt sich daher die Frage, inwieweit Ergebnisse der ALLHAT-Studie auf die deutsche Bevölkerung übertragbar sind (siehe dazu auch B.7)
- Die Auswahl medikamentöser Kombinationspartner entsprach nicht heutigen wissenschaftlich begründeten Kriterien und beschreibt daher nicht die tatsächliche Versorgung der Patienten. Auch hier stellt sich daher die Frage nach der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsalltag.
- Die Aussagen hinsichtlich der Rate an Herzinsuffizienzen unterliegen einem systematischen bias. Diagnostisches Kriterium für die Herzinsuffizienz war in dieser Studie das Erkennen von Ödemen. Das Entwickeln von (leicht zu therapierenden) Ödemen ist nicht nur als Nebenwirkung der Vergleichstherapien (Kalziumkanalblocker und ACE-Hemmer) bekannt, Ödeme werden zudem auch durch die Diuretika therapiert. Damit ist ein korrekter Vergleich der Herzinsuffizienz-Raten in den Therapiearmen unmöglich. Auch die ALLHAT HF Validierungsstudie (10) vermag es nicht, diesen Mangel auszuräumen. Zwar bestätigt sie, dass – je nach Validierungskriterium – 71 bis 84% der in der Studie diagnostizierten Herzinsuffizienzen bestätigt werden konnten, beschränkt sich aber auf die Patienten in ALLHAT, die aufgrund ihrer Herzinsuffizienz stationär behandelt werden mussten. Aussagen über Patienten mit falsch positiver Diagnose von Herzinsuffizienz im Rahmen der ALLHAT Studie werden nicht getroffen.
- Die Patienten wurden überwiegend mit Diuretika vortherapiert, über 90% der Patienten mit antihypertensiver Vortherapie wurden OHNE Auswaschphase direkt auf die Studienmedikation umgestellt. Dieses Vorgehen entspricht einer Patientenselektion zu Gunsten der Diuretika und kaschiert das Auftreten von potentiell unter Diuretika aufgetretenen Ereignissen.
- Die Blutdruckwerte vor Studienbeginn waren für eine Studie an Hypertonikern sehr moderat, was ebenfalls auf eine nicht-repräsentative Studienpopulation, sondern vielmehr auf eine selektive Patientenpopulation zugunsten der Diuretika hinweist.

- Die Studie weist eine auffällig hohe drop-out Rate auf. Dies lässt Zweifel an den Ergebnissen der ITT-Auswertung aufkommen, die dem Vorbericht zugrunde liegen.
- Trotz des Konzepts der Therapieoptimierung gelang es zu keinem Zeitpunkt, den Blutdruck in den drei Vergleichsgruppen auf gleiches Niveau zu senken; vielmehr war der systolische Blutdruck in der Gruppe der mit Diuretika behandelten Patienten konsequent um mindestens 3 mmHg unter dem der Patienten, die mit ACE-Hemmern behandelt wurden. Dieser Unterschied im systolischen Blutdruck allein kann die Rate der Insulte beeinflussen und ist nicht auf die Behandlung per se zurückzuführen.

Der VFA fordert das IQWiG daher auf, die Qualität der Studie entsprechend zu überdenken und entsprechend im Bericht zu berücksichtigen.

5. Qualität der Meta-Analysen

- *Keine indirekten Vergleiche*

Der Vorbericht des IQWiG basiert ausnahmslos auf direkten head-to-head Studien zum Vergleich zweier oder mehrerer Wirkstoffgruppen. Dabei kommt das IQWiG berechtigterweise zu dem Schluss, dass für manche Vergleiche, insbesondere zu den AT1-Rezeptorantagonisten, keine Studien vorliegen. Das IQWiG folgert daraus allerdings weiter, dass die Wirkstoffgruppen vergleichbar sind. Der vom IQWiG vorgenommene Umkehrschluss „absence of evidence“ ist „evidence of absence“ ist aus Sicht des VFA allerdings nicht haltbar. Vielmehr sollte die Entscheidung bei mangelnder Datenlage aufgeschoben werden und entsprechende Studien nachgefordert werden, wie dies in einigen Fällen der Bewertung nicht-medikamentöser Therapieformen (z.B. Behandlung der Psoriasis im Rahmen der Balneo-Phototherapie) auch erfolgt ist.

Als Alternative für solche Situationen mangelnder Studienlage sieht das NICE in seinen „Guide to the Methods of Technology Appraisal (Stand 19.November 2003) auch die Verwendung von indirekten Vergleichen vor, um diese Informationslücke zu schließen: „*The Institute has a strong preference for evidence from 'head-to-head' RCTs that directly compare the technology and the appropriate comparator. Wherever such evidence is available and includes relevant outcome evidence, this is preferred over other study designs. Where no head-to-head trials are available, consideration is given to indirect comparisons, subject to careful and fully described analysis and interpretation.*“

Der VFA würde begrüßen, dass diese Analyse vom IQWiG vorgenommen wird, bevor solche Umkehrschlüsse vorgenommen werden.

- *Dominanz der ALLHAT-Studie*

Aufgrund der hohen Fallzahl der ALLHAT-Studie wird die Meta-Analyse durch die Ergebnisse dieser Studie dominiert, die anderen Studien fallen kaum mehr ins Gewicht (z.B. ALLHAT 97% Gewicht in der Meta-Analyse; VB S. 66). Eine weitere Studie, die mit einer Fallzahl von über 6000 Patienten zumindest ein Gegengewicht hätte erreichen können – und zudem im Vergleich zu ALLHAT auf andere Effektmasse kommt – wurde in der Studienselektion ausgeschlossen und daher in der Meta-Analyse nicht berücksichtigt (siehe dazu auch 1.).

Es stellt sich aus Sicht des VFA die Frage, ob eine Meta-Analyse mit einer so extrem dominanten Studie noch Aussagekraft besitzt, oder ob sie nicht lieber zur Validierung der Ergebnisse der Meta-Analyse (ohne ALLHAT) hätten herangezogen werden sollen.

- *Meta-Analyse mit nicht-vergleichbarem Studienkollektiv (z.B. Alter, Ethnik)*

Im Methodenpapier 2.0 des IQWiG wird die Durchführbarkeit von Meta-Analysen zu Recht eingeschränkt: „*Bevor eine Meta-Analyse durchgeführt wird, muss zunächst überlegt werden, ob die Zusammenfassung der betrachteten Studien überhaupt sinnvoll ist. Zum einen muss die Vergleichbarkeit der Studien bezüglich der Fragestellung gegeben sein, zum anderen ist die Heterogenität der Studien bezüglich der Ergebnisse zu untersuchen. [...] Bei großer Heterogenität der Studien ist es notwendig, mögliche Ursachen hierfür zu untersuchen. Unter Umständen lassen sich mittels Meta-Regressionen Faktoren finden, die die Heterogenität der Effektstärken erklären können.* (Methodenpapier 2.0, S. 30)“

Es ist unumstritten, dass die Studien sich hinsichtlich einiger Merkmale (z.B. Alter, Ethnik) unterscheiden, die Einfluss auf das Effektmaß haben. Dennoch wurde von einer Meta-Regression abgesehen, es werden im Vorbericht lediglich die Ergebnisse des „random effect modells“ zitiert und damit impliziert, dass alle beobachteten Unterschiede in den Effektmassen der einzelnen Studien rein zufällig sind und keiner Systematik unterliegen. Dieser Ansicht und damit auch diesem Vorgehen kann sich der VFA nicht anschließen.

- *Fehlende Bewertung der erwarteten Events*

Der Vorbericht legt für seine Bewertung der Ereignisraten ausschließlich die Anzahl der beobachteten Ereignisse zugrunde. In vielen Studien sind jedoch auch die hazard ratios publiziert, die ein Verhältnis der erwarteten Ereignisse beschreiben. Dies ist insbesondere dann von Bedeutung, wenn die Rate der Zensuren (z.B. durch drop-outs, wie in der ALLHAT-Studie) in den zu vergleichenden Therapiegruppen unterschiedlich sind. Der VFA schlägt daher vor, zumindest im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse die hazard ratios heranzuziehen und damit eventuelle Inkonsistenzen aufzudecken.

- *Wahl des Modells*

Die Wahl des Modells für die Meta-Analysen (fixed versus random effect) basiert laut Angaben des Vorberichts auf dem Heterogenitätsmaß I^2 (VB S. 13). Demnach werden laut Vorbericht dann random effect modelle für die Analyse herangezogen, wenn das Heterogenität an $I^2 > 0$ beträgt. Im Methodenpapier des IQWiG (Version 2.0) wird allerdings eine grobe Klassifizierung in „niedrig“ ($I^2 \leq 25$), „mittelmäßig“ ($25 < I^2 \leq 50$) und „hoch“ ($I^2 > 50$) eingeteilt (siehe auch (4)). Warum also im Vorbericht „random effect“ Modelle bereits bei einem $I^2 > 0$ zitiert werden, bleibt offen und bedarf der Klärung.

6. Sensitivitätsanalysen

Die Sensitivitätsanalysen im Rahmen des Vorberichts sind aus Sicht des VFA nicht ausreichend. Folgende weitere Sensitivitätsanalysen sollten ebenfalls durchgeführt werden und deren Ergebnisse als Maß der Robustheit der Aussagen des Vorberichts herangezogen werden:

- *Sensitivitätsanalysen ohne die Studien an rein asiatischen (NICS-EH und JMIC-B) und Afro-amerikanischen (AASK) Patienten*

Die Relevanz dieser Studien für die deutsche Bevölkerung ist fraglich.

- *verschiedene Wirkstoffe im Rahmen von Wirkstoffgruppen*

Im Laufe der Bearbeitung des Auftrags wurde lt. Vorbericht entschieden, nicht Wirkstoffe sondern Wirkstoffgruppen miteinander zu vergleichen. Studien haben jedoch gezeigt, dass nicht alle Wirkstoffe der gleichen Gruppe die gleiche Wirksamkeit zeigen. Dieses Vorgehen kann die Aussagekraft der Meta-Analysen entscheidend beeinflussen. Die Robustheit der Aussagen sollte daher auch überprüft werden, indem nur Studien mit identischen/vergleichbaren Wirkstoffen zusammengefasst und analysiert werden.

Der VFA empfiehlt, diese noch fehlenden und für die Validität der Gesamtaussage der Nutzenbewertung relevanten Sensitivitätsanalysen noch nachzuholen und im Bericht zu integrieren und kommentieren.

7. mangelnde Berücksichtigung der Subgruppen

- *Alter*

Das mittlere Alter der Patienten in der Hälfte der bewerteten Studien lag über 60 Jahre. Keine der Studien wies ein mittleres Alter unter 50 Jahren auf. Alle Studien schlossen Patienten über 80-85 Jahre aus. Demnach sind valide Aussagen über die Nutzenbewertung der Wirkstoffgruppen für jüngere Patienten (unter 50 Jahren) und alte Patienten (über 80 bis 85 Jahren) nicht zu treffen. Insbesondere für jüngere Patienten ist bekannt, dass sie aufgrund ihres renalen Systems unterschiedlich auf Antihypertensiva reagieren als ältere. Dies hat das NICE dazu veranlasst, mangels Daten aus Endpunktstudien auf den hinreichend untersuchten und validierten Surrogatparameter „Blutdrucksenkung“ zurückzugreifen. Ein solches Vorgehen wäre aus Sicht des VFA auch für die Nutzenbewertung seitens des IQWiG angebracht gewesen. Da dies nicht erfolgt ist, fordert der VFA dass im Bericht klar formuliert wird, dass die Aussagen sich ausschließlich auf Patienten mittleren Alters beziehen.

- *ethnische Zugehörigkeit*

In den Studien JMIC-B und NICS-EH wurden ausschließlich Japaner behandelt.

Die AASK-Studie schloss nur Patienten schwarzer Hautfarbe ein, der Anteil von Afro-Amerikanern in der ALLHAT-Studie entspricht 35%. Für die Bewertung der Ergebnisse ebenfalls gegebenenfalls relevante Anteile afroamerikanischer oder asiatischer Patienten finden sich auch in den Studien MIDAS, UKPDS 39 und ABCD. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse der Analyse unter Beteiligung dieser Studien auf die deutsche Bevölkerung ist somit fraglich.

In der Arbeit von Wright (7) erfolgte ein Vergleich der Medikationseffekte in der Population der „Schwarzen“ und „Nichtschwarzen“. Dies erweitert die vorab definierte Subgruppenanalyse der ALLHAT Studie. Die Analyse wurde mit einem Cox Modell durchgeführt. Als Kovariblen gingen unbalancierte Baselinevariablen, der Blutdruck als zeitabhängige Kovariable, die

Behandlungsgruppe, die ethnische Zugehörigkeit und die Interaktion zwischen ethnischer Zugehörigkeit und Behandlung ein. Diese Analyse ist für die Fragestellung adäquat. Die Analyse hat eine signifikante Interaktion bezüglich des Endpunktes Insult ($p=0.01$) und des Endpunktes kombinierter CVD ($p=0.04$) zum Ergebnis. Für diese beiden Endpunkte unterscheiden sich also die Hazard ratios in der Population der „schwarzen“ und „nicht-schwarzen“ Patienten. Dies berechtigt, die Effekte in den einzelnen Subgruppen zu betrachten.

Es zeigen sich deutliche Unterschiede zwischen dem Effekt der ACE-Hemmer und Diuretika in der Subgruppe der „Schwarzen“ und „Nichtschwarzen“. Sowohl für Stroke als auch für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt zeigt sich eine signifikante Überlegenheit des Diuretikums in der Gruppe der „Schwarzen“, die sich in der Gruppe der „Nichtschwarzen“ nicht zeigt. Da die Gruppe der „Nichtschwarzen“ ca. doppelt so groß ist wie die Gruppe der „Schwarzen“, dürfte die niedrigere Power keine Rolle spielen. Die Risk Ratios zeigen vielmehr, dass der Gesamteffekt überwiegend von der Subgruppe der „Schwarzen“ hervorgerufen wird.

	Stroke Amlodipin vs Chlorthalidone	Stroke Lisinopril vs Chlorthalidone	Kombinierte CVD Amlodipin vs Chlorthalidone	Kombinierte CVD Lisinopril vs Chlorthalidone
Total	(0.82-1.06)	(1.02-1.30)	(1.02-1.30)	(1.05-1.16)
Black	0.91 (0.72-1.15)	1.36 (1.10-1.68)	1.03 (0.93-1.15)	1.17 (1.05-1.29)
Nonblack	0.91 (0.76-1.10)	0.97 (0.81-1.17)	1.01 (0.94-1.08)	1.04 (0.97-1.12)

Subgruppenanalysen sind sicherlich mit Vorsicht zu interpretieren. Nach dem IQWiG Methodenpapier ist es aber sogar erforderlich für a priori bekannte mögliche Effektmodifikatoren die Heterogenität der Effekte zu untersuchen. Das ist in der ALLHAT Studie erfolgt. Ist ein solcher vorhanden, so das Methodenpapier weiter, ist der geschätzte Gesamteffekt nicht interpretierbar.

Folgen wir dem IQWiG Methodenpapier und den üblichen Standards, so dürfte für Deutschland der Vergleich mit den ACE Hemmern nur in der Gruppe der „Nichtschwarzen“ herangezogen werden. Dies wiederum heißt, dass Diuretika bezüglich Insult und kombinierten kardiovaskulären Endpunkten keine Vorteile gegenüber den ACE Hemmern haben.

- *Komorbiditäten*

Der Berichtsplan des IQWiG sah berechtigterweise eine Subgruppenanalyse hinsichtlich der Komorbiditäten der Patienten vor. Da die Datenlage nach den strengen Ein/Ausschlusskriterien des IQWiG keine Subgruppenanalysen zuließ (Vorbericht S. 146), verzichtet der Vorbericht nun auf die für Patienten relevante Fragestellung. Insbesondere für Patienten mit Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen oder Diabetes muss die Hypertonie jedoch gemäß ihrer Komorbiditäten therapiert werden, um diese durch die Hypertonietherapie nicht zusätzlich zu gefährden. Diesen Aspekt vernachlässigt der Vorbericht. Der VFA fordert das IQWiG daher auf, den Berichtstext im Abschlussbericht dahingehend zu verändern, dass die individuelle Therapiewahl zur Senkung des Patientenrisikos beibehalten werden muss.

- *Art und Schweregrad der arteriellen Hypertonie*

Alle seitens des IQWiG ausgewählten Studien betrachten Patienten, deren Blutdruck zu Studienbeginn (bezogen auf die Mittelwerte) einer arteriellen Hypertonie Grad I und II entsprach, Studien zum Schweregrad III der arteriellen Hypertonie sind in dieser Auswahl nicht enthalten. Obwohl die Autoren des Vorberichtes auf diesen Umstand selbst hinweisen, findet er in der abschließenden Betrachtung keine gesonderte Würdigung.

- *Therapeutische Entscheidungssituation im Zeitverlauf*

Die Studien, die das IQWiG zur Bewertung des Nutzens heranzieht, unterscheiden sich hinsichtlich ihrer Therapie. So beschreiben die Studien eine Ersteinstellung der Patienten (VHAS, ABCD und MRC), eine Therapieumstellung (Änderung der verwendeten Substanzklassen ohne zwischen geschaltete komplette Auswaschphase: VALUE, ALLHAT, JMIC-B, MOSES, AASK und UKPDS 39), aber auch eine „Zweiteinstellung“ (Neubeginn einer antihypertensiven Therapie nach vorheriger Auswaschphase: LIFE, INSIGHT, NICS-EH, ELSA, SHELL, MIDAS und HAPPY). Dies sollte im Rahmen einer Subgruppenbildung innerhalb der Meta-Analyse zum Wirkstoffvergleich berücksichtigt werden.

8. Diabetogenität / Zunahme von CV Ereignissen

Der Vorbericht bestreitet nicht, dass das Risiko zur Neuentwicklung eines Diabetes unter Diuretika signifikant erhöht ist. Dies wird in mehreren, in den Vorbericht eingegangenen Studien klar gezeigt. Die klinische Relevanz dieser erhöhten Rate medikationsinduzierten Diabetes wird allerdings in Frage gestellt, als Belege hierfür werden die SHEP-Studie und eine post-hoc Auswertung der ALLHAT-Studie zitiert. In beiden Studien war die Rate der Diabetesneumanifestationen unter Diuretika signifikant erhöht.

Der VFA kann sich dieser Schlussfolgerung nicht anschließen:

- Bei der zitierten SHEP-Studie handelt es sich um eine ältere, placebokontrollierte Studie, die den durch das IQWiG definierten Einschlusskriterien für die Bewertung nicht genügt. Die Vergleichsgruppe bestand hier aus offenbar nicht eingestellten (isoliert systolischen) Hypertonikern mit einer per se erhöhten Rate an kardiovaskulären Ereignissen; insofern ist es nicht verwunderlich dass im Vergleich zu dieser Gruppe die Rate der kardiovaskulären Ereignisse nach medikationsinduziertem Diabetes unter Diuretika nicht erhöht ist.

Eine Übertragbarkeit dieser Ergebnisse auf den angestrebten Vergleich von Wirkstoffgruppen wird seitens des VFA angezweifelt. Zudem verbleibt unklar, weshalb Studien zwar für die Interpretation von Nebenwirkungsprofilen, nicht aber für die Wirksamkeitsbetrachtung herangezogen werden. Dies erscheint aus Sicht des VFA erklärungsbedürftig.

- Für die post-hoc Auswertung der ALLHAT lagen 6-Jahres follow-up-Daten "nur für eine kleine Patientengruppe" vor. Dennoch werden aus dieser ungenügenden Datenbasis Schlüsse gezogen, die dazu verwendeten Methoden widersprechen dabei anerkannten biometrischen Prinzipien sowie den vom IQWiG selbst publizierten Methoden:
 - Es handelt sich um ungeplante post-hoc-Vergleiche, deren Einschränkungen in der Aussagekraft berücksichtigt werden sollten
 - Nach dem Gruppierungsmerkmal "new onset of Diabetes (Y/N)" wurde nicht randomisiert, vielmehr ist es ein therapie-bedingtes und damit abhängiges Ereignis. Das IQWiG-Methodenpapier lehnt solche Analysen ab, "*Darüber hinaus sind die Ergebnisse von Subgruppenanalysen nicht interpretierbar, wenn das subgruppenbildende Merkmal nach Therapiebeginn (Randomisierung) erhoben wurde.*" Daher ist es unverständlich, warum diese methodisch nicht korrekte Auswertung als Argument herangezogen wird.
 - Es liegen nur für 8% der Patienten Daten einer Glucose-Untersuchung zum Zeitpunkt 6-Jahres-follow-up vor. Ein Selektionsbias ist hier nicht auszuschließen.
- Sieht man von der fraglichen Validität der Analysestrategie ab, so ergeben sich dennoch weitere Kritikpunkte:
 - Der Studienzeitraum von 6 Jahren zu kurz, um Langzeitfolgen eines Diabetes abzubilden, der sich per definitionem erst im Studienverlauf manifestiert hat.
 - Die Auswertung von Langzeitfolgen des Diabetes, wurde nicht korrekt durchgeführt, da sich der Diabetes erst nach dem Start der Studien entwickelt. Die adäquate Analyse mit einer zeitabhängigen Kovariablen ist offensichtlich nicht durchgeführt worden.
 - Die Power dieser Analyse ist geringer als die geplante Power für den Hauptvergleich, d.h. vorhandene Unterschiede können nicht aufgedeckt werden. In der ALLHAT Publikation (ALLHAT Officers 2002) wird im Abschnitt „Statistical Methods“ von einer Power von 83%, einem Alpha-Fehler von 1,78 % und einer Reduktion des Risikos von 16% ausgegangen. Aus diesen leider unvollständigen Angaben errechnet sich bei einer Gruppenverteilung von ca. 15.300 Patienten (Chlortalidon) und ca. 9.000 Patienten (Amlodipin oder Lisinopril) eine Basisrate kardiovaskulärer Ereignisse des primären Endpunkts von 8%, deren Absenkung auf 6.8% mit einer Power von 85% aufgedeckt werden kann (eigene Berechnungen mittels Chiquadrat-Test; Nquery). In ALLHAT ist gemäß der 2-Jahres-Angaben (8) bei 590 von 7.038 Patienten ein neuer Diabetes mellitus diagnostiziert. Geht man von einem Alpha-Fehler von 5% aus (größer als in der Studienplanung), kann der oben geplante Unterschied von 16% bei einer Basisrate von 8% lediglich mit einer Power von ca. 18 % aufgedeckt werden.
Trotz dieser Probleme zeigt sich ein statistisch erhöhtes Risiko für die Patienten mit neu entwickeltem Diabetes bezüglich des Endpunkts CHD. Bis auf den Endpunkt CCVD zeigen die restlichen Endpunkte Risikoerhöhungen von 30% (OR=1.31) bis 286% (OR=2.86) die zwar nicht signifikant sind, aber nach der Lage der Konfidenzintervalle auch nicht weit von der Signifikanz entfernt sind.

Aufgrund der methodischen Mängel, der Ergebnisse und unter Berücksichtigung der Power-Problematik kann nicht ausgeschlossen werden, dass die erhöhte Diabetesmanifestation unter

Diuretika mit einer Zunahme schwerer kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert ist. Der VFA fordert daher das IQWiG auf, diese Behauptung aus dem Bericht zu streichen.

9. Fehlende Betrachtung der Compliance

Es ist unumstritten, dass sich die Antihypertensiva hinsichtlich ihres Nebenwirkungsprofils unterscheiden (z.B. häufiger Toilettengang unter Diuretika, Potenzstörungen unter Beta-blocker). Weiter ist unumstritten, dass eine Behandlung der Hypertonie erforderlich ist, um die Rate der Spätfolgen zu minimieren. Da die Hypertonie an sich nur selten direkte Beschwerden hervorruft, ist die Ärzteschaft daher häufig angehalten, die Patienten entsprechend so zu therapieren, dass die Nebenwirkungen für den individuellen Patienten möglichst akzeptabel sind um damit die Compliance der Patienten zu erhöhen.

Aus Sicht des VFA ist es daher ein „grober Mangel“, die Frage der Compliance insbesondere in diesem Indikationsgebiet nicht zur Nutzenbewertung der Wirkstoffe heranzuziehen, zumal es eine Reihe von entsprechenden Publikationen gegeben hätte, die diese Frage beantworten (siehe Anhang).

10. Verfügbarkeit der Prüfsubstanzen der klinischen Studien

Grundsatz für die Bewertungen des IQWiG und die Wahl der Komparatoren ist der Status der Zulassung in Deutschland (Berichtsplan E2: Intervention und Kontrolle: Jeweils blutdrucksenkende Behandlung mit einem in Deutschland zugelassenen und erhältlichen Wirkstoff folgender Wirkstoffgruppen ...). Die in der INSIGHT-Studie verwendete Zubereitungsform von Nifedipin (Nifedipin-GITS) sowie die in der NICS-EH untersuchte Substanz Trichlormethiazid sind auf dem deutschen Markt nicht verfügbar (siehe Rote Liste 2006). Es erscheint daher angeraten, die Studie für die Bewertung des Nutzens zu de-selektionieren und nur im Rahmen von Sensitivitätsanalysen heranzuziehen.

C) Interpretation der Ergebnisse des Vorberichts

1. Abwägung von Patientenrisiken

Der Vorbericht kommt zu dem Schluss, dass Diuretika „die einzigen antihypertensiven Substanzen (waren), die für alle Therapieziele nie statistisch signifikant schlechter im Vergleich zu den anderen Wirkstoffgruppen abschnitten. Für Herzinsuffizienz, Insult und den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt zeigte sich für Diuretika im Vergleich zu ACE-Hemmern ein statistisch signifikanter Vorteil und ebenso für die Herzinsuffizienz im Vergleich zu Kalziumantagonisten“ (Vorbericht, S. 145). Diese Aussagen basieren alle auf den Meta-Analysen unter Berücksichtigung von ALLHAT. Wie bereits in Abschnitt B.7 beschrieben, sind diese Aussagen für Insult und den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt nur für die Gesamtpopulation, nicht aber für die in Deutschland relevante Bevölkerung der „non-blacks“ gültig. Die Aussagen zur Herzinsuffizienz sind zudem durch die diagnostischen Kriterien bei ALLHAT verfälscht.

Abgesehen von diesen Unsicherheiten ergab eine Analyse der Ergebnisse des Vorberichts folgende „number needed to harm/treat“ (NNH resp. NNT) für die einzelnen Wirkstoffgruppen für das Auftreten einer zusätzlichen Herzinsuffizienz respektive eines zusätzlichen Diabetes im Vergleich zur Gabe eines Diuretikums (eigene Berechnungen, siehe Anlage):

Wirkstoffgruppe	NNH_HI	NNT_Diabetes (Basisrisiko aus allen Studien)	NNT_Diabetes (Basisrisiko aus ALLHAT)
DIU	Referenz	Referenz	Referenz
CCB	68	80	47
ACE	98	60	32
Beta-Blocker	335	202	139
ARB	k.A.	46	21

Diesen Ergebnissen zufolge müssen zum Beispiel 68 Patienten mit CCB behandelt werden, um eine zusätzliche Herzinsuffizienz im Vergleich zu mit Diuretika behandelten Patienten zu beobachten. Demgegenüber müssen 80 (bzw. 47) Patienten mit CCB behandelt werden, um einen neuen Fall von Diabetes zu verhindern, der unter Diuretika entstanden wäre. Das Nutzen-Schaden-Verhältnis ist also numerisch vergleichbar.

Zieht man weiter hinzu, dass eine Herzinsuffizienz klinisch leichter zu therapieren ist als ein Diabetes mit seinen Folgeerkrankungen (ganz abgesehen von den Folgekosten), so ist die unterschiedliche Wertung der „Nebenwirkungen“ nicht verständlich. Vielmehr sollten beide Ereignisse gleichwertig – entweder beide in der Diskussion oder beide im Core Report - beurteilt werden. Der VFA fordert das IQWiG daher auf, dies im Abschlussbericht entsprechend zu berücksichtigen.

2. Implizierung von konfirmatorischen Aussagen innerhalb des Berichts, insbesondere in der Diskussion

- Die durch das IQWiG für die vergleichende Bewertung des Nutzens herangezogenen Studien wurden für verschiedene primäre Endpunkte durchgeführt und entsprechend gewertet. Das Heranziehen von primären und sekundären Endpunkten der Studien im Rahmen von Meta-Analysen, wie sie das IQWiG vornimmt, bewirkt daher, dass die zitierten Testergebnisse keinen konfirmatorischen Charakter mehr haben sondern rein explorativ zu interpretieren sind.

Hier erscheint dem VFA ein Hinweis auf die Bedeutung und Interpretation der „Signifikanz“ erforderlich, insbesondere da nicht jeder Leser des Vorberichts respektive Abschlussberichts sich der damit verbundenen Problematik bewusst ist.

- Das IQWiG beschreibt in seinem Methodenpapier berechtigt die Problematik der Semantik in der Interpretation medizinischer Daten (*„Einer der häufigen schwerwiegenden Fehler bei der Interpretation medizinischer Daten ist es, ein nicht signifikantes Ergebnis eines traditionellen Signifikanztests als Evidenz für die Richtigkeit der Nullhypothese zu werten. Zum Nachweis einer ‚Gleichheit‘ ist die Anwendung von Methoden zur Untersuchung von Äquivalenzhypothesen erforderlich“*; Methodenpapier 2.0, S. 27). Die Zusammenfassungen im Vorbericht implizieren durch die gewählte Semantik jedoch häufig eine Äquivalenz der Wirkstoffgruppen (z.B. VB S. 135 *„Beide Wirkstoffgruppen waren hinsichtlich der Gesamtmortalität und des Myokardinfarkts gleichwertig“*). Den Aussagen liegt jedoch ein Test auf Unterschied zugrunde, der – Teils aus Mangel an Power – nicht zu signifikanten Ergebnissen geführt hat. Der VFA fordert das IQWiG daher auf, die Semantik in den Zusammenfassungen analog zum Hauptdokument wissenschaftlich korrekt zu wählen und auf einen „mangelnden Beweis einer Überlegenheit“ anstelle von „Gleichheit“ zu verweisen. Weiter schlägt der VFA vor, anstelle der (explorativen) Testergebnisse die Effektmasse und 95% Konfidenzintervalle darzustellen und damit dem Leser ein klareres Bild über das Ausmaß des Effektes und eventuell vorliegender Unterschiede zu geben.

3. Relevanz in der Versorgung

Das IQWiG zitiert in seinem Vorbericht, dass etwa die Hälfte der Patienten mit Monotherapie behandelt wird. Eigenen, unveröffentlichten Recherchen zufolge werden nicht einmal 30% der Patienten mit Monotherapie behandelt. Die Nutzenbewertung durch das IQWiG gilt jedoch ausschließlich für diese Patienten. Es ist bei der Formulierung des Abschlussberichts darauf zu achten, dass diese Einschränkung deutlich wird. Der bisherige Wortlaut impliziert, dass die Therapie mit Diuretika die Behandlung erster Wahl (und damit die beste für alle Patienten) ist, und nicht dass sie vom IQWiG lediglich als „Einstiegsdroge für eine Monotherapie“ untersucht wurde und daher nur für diese Empfehlungen ausgesprochen werden können.

Referenzen

- (1) Amendment 2 zum Berichtsplan „Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffe als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie.“ 10. Juli 2006
- (2) Amendment zum Berichtsplan „Vergleichenden Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffe als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie.“ 13. Februar 2006
- (3) Hebert et al. The design of ALLHAT may have biased the study's outcome in favour of the diuretic cohort *Nature of clin. Practice Nephrology*, Feb. 2007: 3(2)
- (4) Higgins, Simon G Thompson, Jonathan J Deeks and Douglas G. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003;327;557-560
- (5) IQWiG. Berichtsplan zur „Vergleichenden Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffe als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie.“ Version 1.0 Stand: 24. August 2005
- (6) IQWiG. Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie. Vorbericht A05-09. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); Februar 2007
- (7) Wright JT., et al. Outcomes in Hypertensive Black and Nonblack Patients Treated With Chlorthalidone, Amlodipine, and Lisinopril. *JAMA*, April 6, 2005—Vol 293, No. 13
- (8) Barzila JI. et al. Fasting Glucose Levels and Incident Diabetes Mellitus in Older Nondiabetic Adults Randomized to Receive 3 Different Classes of Antihypertensive Treatment. *Arch Intern Med.* 2006;166:2191-2201
- (9) Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes (IDNT). *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60
- (10) Einhorn PT. et al. The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) heart failure Validation Study: Diagnosis and prognosis. *Am Heart J* 2007; 153:42253.
- (11) Pepine, Handberg, Cooper-Dehoff et al. A Calcium Antagonist vs A Non-Calcium Antagonist Hypertension treatment strategy for patients with Coronary Artery Disease (INVEST). *JAMA* Dec 3, 2003-Vol290, No. 21
- (12) Ruggeneti, Fassi, Ilieva et al. Preventing Microalbuminuria in Type 2 Diabetes (BENEDICT). *N Engl J Med* 2004;351:1941-51.
- (13) Weber MA. The ALLHAT Report: A Case of Information and Misinformation. *J. Clin Hypertension* V(1) (2003):9-13
- (14) Elliott W., Peter M Meyer. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201–07
- (15) Wing LM, Reid CM, Ryan P, et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting--enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly (ANBP-2). *N Engl J Med* 2003; 348: 583-92
- (16) Rote Liste 2006; abrufbar unter <http://www.rote-liste.de>

Anhänge

- Liste der Studien zur Compliance
- Berechnung der NNH (Excel-Datei, nur in elektronischer Form)
- Pdf-Dateien der Referenzen (nur in elektronischer Form)

Anhang

Liste der Studien zur Compliance

Which is more important for the efficiency of hypertension treatment: hypertension stage, type of drug or therapeutic compliance?

Mar et al.

Journal of Hypertension 2001; 19:149-155

A comparison between persistence to therapy in ALLHAT and in everyday clinical practice: A generalizability issue

Cardinal et al.

Can J Cardiol 2004; 20(4):417-421

Discontinuation of antihypertensive drugs among newly diagnosed hypertensive patients in UK general practice

Burke et al.

Journal of Hypertension 2006; 24:1193-1200

Copayment Level and Compliance With Antihypertensive Medication: Analysis and Policy Implications for Managed Care

Taira et al.

Am J Manag Care. 2006; 12:678-683

Antihypertensive persistence and drug class

Marentette et al.

Can J Cardiol 2002; 18(6):649-656

Rate and determinants of 10-year persistence with antihypertensive drugs

Van Wijk et al.

Journal of Hypertension 2005; 23:2101-2107

Complianceprobleme bei therapiefraktärer Hypertonie

Werlemann et al.

Herz 2004; 29(3):271-275

Patterns of persistence with antihypertensive medications in newly diagnosed hypertensive patients in Italy: a retrospective cohort study in primary care

Mazzaglia et al.

Journal of Hypertension 2005; 23:2093-2100

Factors influencing the switch in the use of antihypertensive medications

Chou et al.

Int J Clin Pract 2005; 59(1):85-91

Persistence with Treatment in Newly Treated Middle-Aged Patients with Essential Hypertension

Perreault et al.

The Annals of Pharmacotherapy 2005; 39:1401-1408

Persistence and discontinuation patterns of antihypertensive therapy among newly treated patients: a population-based study

Bourgault et al.

Journal of Human Hypertension 2005; 19:607-6613

Medication Adherence Before an Increase in Antihypertensive Therapy: A Cohort Study Using Pharmacy Claims Data

Grant et al.

Clinical Therapeutics 2005; 27(6):773-781

Long-term persistence with antihypertensive drugs in new patients

Esposti et al.

Journal of Human Hypertension 2006; 16:439-444

A comparison between persistence to therapy in ALLHAT and in everyday clinical practice: A generalizability issue

Cardinal et al.

Can J Cardiol 2004; 20(4): 417-421

4.2.28 Verband Klinische Pharmakologie in Deutschland e.V.

Autoren:

Prof. Dr. Dr. W. Kirch

Prof. Dr. U. Klotz

Adresse:

Prof. Dr. Dr. W. Kirch

Institut für Klinische Pharmakologie

Medizinische Fakultät, TU Dresden

Fiedlerstraße 27

01307 Dresden

Prof. Dr. Dr. W. Kirch
Institut für Klinische Pharmakologie
Medizinische Fakultät, TU Dresden
Fiedlerstraße 27
D-01307 Dresden

Prof. Dr. U. Klotz
Dr. Margarete Fischer-Bosch-Institut
für Klinische Pharmakologie
Auerbachstr. 112
D-70376 Stuttgart



Dresden, 16.03.07

Stellungnahme des Verbundes Klinische Pharmakologie (VKliPha) zum Vorbericht "Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie"

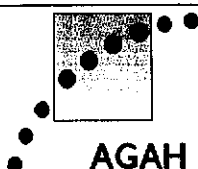
1. Wie schon im Kommentar des VKliPha im Berichtsplan dargestellt, halten wir die Auswahl der Studien, die als Grundlage für die Bewertung der 5 Therapieprinzipien herangezogen wurden, für zu eng. Durch dieses Vorgehen wird ein wichtiger Teil der vorhandenen Evidenz nicht berücksichtigt:

- Die Meta-Analyse 2006 von Elliot und Meyer (Lancet 2007), die 143.153 Patienten einschloss, bietet Belege für die unterschiedliche Diabetes-Inzidenz der verschiedenen Antihypertensiva-Klassen.
- ANBP2-Studie: Der Ausschluss dieser Studie, bei der primär der ACE-Hemmer Enalapril mit dem Diuretikum Hydrochlorothiazid eingesetzt worden ist und in der 4. Behandlungsstufe zusätzlich ein Diuretikum bzw. ACE-Hemmer in der jeweils anderen Gruppe eingesetzt werden konnte, - dies war bei 5 bzw. 6 % der Patienten nötig -, ist nicht konsequent. Denn in zwei in die Analyse aufgenommenen Studien war ein derartiges Vorgehen wie bei ANBP2 ebenfalls möglich: In der VHAS-Studie (Vorbericht Seite 43) ist in der 3. Behandlungsstufe eine "freie ärztliche Therapiewahl" möglich gewesen, in der VALUE-Studie (Vorbericht Seite 48) waren in der 5. Stufe Calcium-Antagonisten und ACE-Hemmer ebenfalls in der jeweils anderen Vergleichsgruppe möglich.

Die vorhandene Evidenz, die auch Placebo-kontrollierte Studien einschließen sollte, ist insbesondere bei fehlenden direkten Vergleichsstudien (wie z. B. ACE-Hemmer und AT1-Antagonisten) und zur Bewertung von Nebenwirkungen zu berücksichtigen.

2. Der Vorbericht differenziert bei der Betrachtung der Substanzklassen nicht zwischen den jeweiligen Einzelsubstanzen innerhalb einer Substanzklasse. Dies ist gemäß den Kriterien der Evidence Based Medicine, der teilweise sehr unterschiedlichen Datenlage für die Einzelsubstanzen und aufgrund der bisherigen Erfahrungen z. B. aus anderen Substanzklassen (s. Cerivastatin bei den Statinen) für eine fundierte wissenschaftliche Beurteilung nötig. So liegen für die Ca-Antagonisten Felodipin, Nifedipin und Lacidipin keine Studien mit Patienten-relevanten Endpunkten bei Hypertonikern vor. Dasselbe gilt für die Beta-Blocker Bisoprolol und Nebivolol.

Auch unterscheidet sich das Spektrum der Kontraindikationen, wie ein Vergleich der Fachinformationen zeigt: im Gegensatz z. B. zu Metoprolol ist Nebivolol bereits bei eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert; Lacidipin ist im Gegensatz zu anderen Dihydropyridin-Ca-Antagonisten bei schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert, HCT bedarf im Gegensatz zu Chlortalidon bei cerebrovaskulären Durchblutungsstörungen einer besonders sorgfältigen Überwachung. Unter Chlortalidon ist der Serum-Kalium-Spiegel regelmäßig zu überwachen.



Bei der Erstellung des Endberichts sind diese Unterschiede zu berücksichtigen.

3. Die beträchtlichen Unterschiede zwischen den Substanzklassen in Bezug auf die Kontraindikationen und besonderen Überwachungsmaßnahmen der Einzelsubstanzen (siehe Fachinformationen), die bei der überwiegenden Zahl der multimorbiden Hypertoniker für eine notwendige Differentialtherapie wichtig sind, sind bei der Bewertung im Vorbericht nicht berücksichtigt, siehe u. a. in Allgemeine Kurzfassung, Ergebnisse, letzter Absatz (Seite v/vi). Dies ist aus unserer Sicht zu ergänzen.

Anlagen

Fachinformationen: HCT-CT 25 mg
Hygroton® 25mg/50mg
Nebilet®
Metoprolol
Lacidipin

WJ Elliot, PM Meyer, Lancet (2007) 369; 201-207



4.3 Stellungnahmen von Einzelpersonen

4.3.1 PD Dr. Peter Bramlage

Adresse:

PD Dr. Peter Bramlage
Wilhelmstraße 3
15831 Mahlow

1. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

1.1 Ausschluss der Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) Studie

Der Ausschluss der IDNT Studie ist unverständlich, als Ausschlussgrund wird „keine Patienten mit dauerhafter Erhöhung der Blutdruckwerte wie unter 3.1 definiert ($\geq 140/90$ mmHg)“ angegeben. Einschlusskriterium in die IDNT Studie war ein Blutdruck $> 135/85$ oder eine antihypertensive Vorbehandlung. Tabelle 1 der Publikation von Lewis et al. 2001 (15) zeigt den mittleren Blutdruckwert der Patienten zu Beginn der Studie: Irbesartan 160/87, Amlodipin 159/87, Placebo 158/87 mmHg.

1.2 Ausschluss der ANBP-2 Studie

Die ANBP-2 Studie wurde ausgeschlossen, da Diuretika als eine der Prüfinterventionen auch Bestandteil der antihypertensiven Therapie in der ACE-Hemmer-Gruppe waren. Auch in der ALLHAT Studie wurden im Verlauf ein substantieller Teil der Patienten in der Diuretika Gruppe mit ACE-Hemmern (und umgekehrt) behandelt. Eine Konsistenz im Studieneinschluss erscheint hier wünschenswert. Im Übrigen werden beide Studien auch in der Bewertung des NICE berücksichtigt, wie es auch in der Diskussion dieses Vorberichts ausgeführt wird.

2. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien

2.1 Einschluss der INSIGHT Studie

- Die INSIGHT Studie verstößt gegen die Vorgabe des Berichtsplans, dass die zu prüfende Intervention jeweils eine definierte antihypertensiv-medikamentöse Therapiestrategie mit einem Wirkstoff der 5 Wirkstoffgruppen sein muss. In der INSIGHT Studie wurden in die Interventionsgruppe dagegen 2 Wirkstoffe (HCT und Amilorid in Kombination) verabreicht.

2.2 Einschluss der HAPPHY Studie

- Das Einschlusskriterium E2 (Behandlung mit einem in Deutschland zugelassenen und erhältlichen Wirkstoff folgender Wirkstoffgruppen ...) wird nicht erfüllt. Laut Roter Liste ist Bendroflumethiazid in Deutschland nicht als Monosubstanz sondern nur als Kombinationspräparat erhältlich. Daher kommt es für die initiale Behandlung von Patienten mit arterieller Hypertonie nicht in Frage.
- In der Studie wurden nur Männer eingeschlossen, die Bedeutung der Effekte bei Frauen ist unklar. Diese Studie kann daher nur wenig Evidenz zur Fragestellung beitragen.

2.3 Einschluss der NICS-EH Studie

- Trichlormethiazid ist in Deutschland ausweislich Roter Liste nur als Kombinationspräparat mit Amilorid erhältlich.
- Das Einschlusskriterium E5 wird nicht erfüllt. Bei einer medianen Beobachtungszeit von 1666,5 Tagen in der Nicardipin Gruppe (n=204) ergibt sich eine Näherung von 931 Patientenjahren und bei 1440,5 Tagen in der Trichlormethiazid Gruppe (n=210) eine Näherung von 829 Patientenjahren.
- Laut Methodenteil der Publikation handelt es sich bei dieser Studie um eine *per protocol* Analyse der Daten. Sie wird aber als *intention to treat* Analyse eingestuft. Das ist methodisch sicher nicht einwandfrei. Auf Seite 54 wird dieses Vorgehen angesprochen: „In der NICS-EH-Studie wurde angegeben, dass alle Auswertungen per Protocol-Analyse durchgeführt wurden. Allerdings schien diese Auswertung einer ITT Analyse zu

entsprechen, denn der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten war sehr gering.“

2.4 Einschluss der ALLHAT Studie

- Das Einschlusskriterium E2 wird nicht erfüllt (unterschiedliche Eskalationstherapie in den Behandlungsgruppen, Punkt 4.1.2). Ausweislich der Arbeit von Barzilay sind signifikante Unterschiede in der Verschreibung der verschiedenen Antihypertensiva aufgetreten (1). So sind z.B. beim 1 Jahres Follow up signifikant mehr Betablocker in der Lisinoprilgruppe verschrieben worden als in der Chlortalidongruppe (Tabelle 2). Angaben zu den weiteren möglichen Kombinationstherapeutika Reserpin und Clonidin gehen aus der Tabelle nicht hervor. Der Kommentar auf Seite 165: „Wenn auch in der ALLHAT-Studie die Kombinationstherapie in jeder Gruppe wahlweise mit Reserpin, Clonidin oder Atenolol durchgeführt wurde, ist doch anzunehmen, dass aufgrund des doppelblinden Designs die Verteilung dieser 3 Substanzen zwischen den Behandlungsgruppen gleichmäßig erfolgte“ reicht zum Beleg der Gleichverteilung nicht aus.
- Die ALLHAT Studie alleine trägt zu den Analysen über 10.000 Patienten bei. Die erheblichen Kritikpunkte sind in der Fachwelt gut bekannt (7,9): 1) Keine wirklich vergleichbare Blutdrucksenkung in den Studienarmen, Diuretika wurden zu Studienbeginn bei bisher gut eingestellten Patienten im Rahmen der Studie abgesetzt (und damit zu Ungunsten der dann neu verschriebenen Substanz). 2) Durch die Testung ACE-Hemmer vs. Diuretikum konnte die sinnvolle Kombination nicht zum Einsatz kommen (ACE-Hemmer wurden stattdessen häufig mit Betablockern kombiniert). 3) Es wurde keine systematische Endpunktanalyse durchgeführt

2.5 Einschluss der VHAS Studie

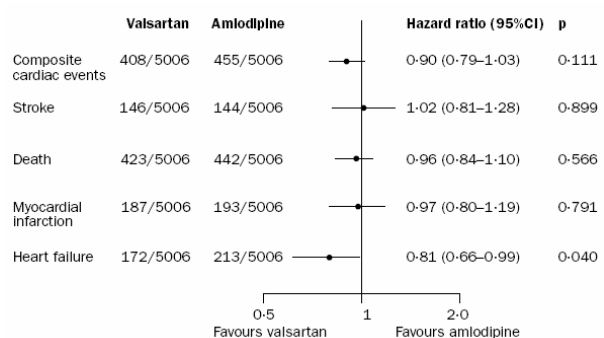
- In der VHAS Studie wurde bei der Eskalationstherapie zunächst Captopril verabreicht. Bei anhaltend hohen Blutdruckwerten waren die Ärzte jedoch frei in der Auswahl der weiteren Therapie, so dass hier das Einschlusskriterium 4.1.2 nicht erfüllt wurde.
- Der Studie wird im Vorbericht ein grober Mangel vorgeworfen, es ist nicht verständlich, dass diese Studie dann in die Bewertung eingeschlossen wurde.

2.6 Einschluss der MRC-Studie

- Das Einschlusskriterium E2 wird nicht erfüllt. Laut Roter Liste ist Bendoflumethiazid in Deutschland nicht als Monosubstanz sondern nur als Kombinationspräparat erhältlich.

2.7 Interpretation der VALUE Studie

- Die im Vorbericht des IQWiG präsentierte Schlussfolgerung der VALUE Studie im Hinblick auf die Unterlegenheit der Angiotensin-Rezeptor-Blocker im Vergleich zu Kalziumantagonisten erscheint zweifelhaft (Endpunkt Myokardinfarkt). Die schnellere Blutdrucksenkung der Patienten in der Amlodipin Gruppe ist für die knappe Signifikanz zu Ungunsten von Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten verantwortlich und die Unterschiede stellen keinen Substanzklasseneffekt dar. Beleg dafür ist die Arbeit von Weber aus dem Lancet 2004 (20), der in seiner Analyse durch Paarbildung die Blutdrucksenkung als Einflussfaktor ausschloss und zu den in der Abbildung dargestellten Ergebnissen kam.



2.8 Einschluss der SHELL, UKPDS 39 und JMIC-B Studie

- Den Studien wird im Vorbericht ein grober Mangel vorgeworfen. Es ist nicht verständlich, dass sie trotzdem in die Bewertung eingeschlossen wurden.

2.9 Initiale Therapie der Hypertonie

- Obwohl im Vorbericht die initiale Therapie der Hypertonie bewertet werden soll, wurden nur 3 Studien (VHAS, ABCD, MRC) in dieser Patientenpopulation durchgeführt. In weiteren 13 Studien war dies nicht der Fall (zusätzlich zu einer bestehenden Therapie, Umstellung von der Vortherapie). So ist nicht auszuschließen, dass es in der ALLHAT Studie durch das Absetzen der Diuretika Vorbehandlung zu einer vermehrten Demaskierung einer Herzinsuffizienz in den späteren Nicht-Diuretika Gruppen kam.

3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

3.1 Bewertung von Wirkstoffgruppen

Der Vorbericht vergleicht verschiedene Wirkstoffgruppen. Allerdings werden in den Studien nicht die Wirkstoffgruppen in den Studien miteinander verglichen, sondern einzelne Wirkstoffe, die insbesondere im Falle der Diuretika (im Gegensatz zu anderen Wirkstoffgruppen) sehr unterschiedliche Wirkmechanismen aufweisen. Mit Verweis auf den WIDO-ATC Code sind dadurch also in der Wirkstoffgruppe „Diuretika“ neben kaliumsparenden Diuretika wie Aldosteron-Antagonisten (oder auch Triamteren und Amilorid) auch Sulfonamide oder Thiazide. Daher ist es nicht statthaft, die Ergebnisse von Diuretika mit einem anderen Wirkmechanismus auch auf übrigen Diuretika zu übertragen und somit pauschal von der Überlegenheit der Diuretika zu sprechen, auch wenn beispielsweise kaliumsparende Diuretika (als Monosubstanz) und Schleifendiuretika gar nicht im Vorbericht berücksichtigt wurden.

3.2 Behandlungen der Heterogenität in den Metaanalysen

Die Cochrane Collaboration (5) empfiehlt in ihrem Openlearning-Manual 2002 Vorsicht beim Umgang mit Metaanalysen, die eine bemerkenswerte Heterogenität aufweisen:

“If you identify or suspect that important diversity or heterogeneity is present in your review, there are several options open to you. Don't forget that one option is that of not performing a meta-analysis. An unwise meta-analysis can lead to highly misleading conclusions. If you have clinical, methodological or statistical heterogeneity it may be better to present your review as a systematic review using a more qualitative approach to combining results, or to combine studies only for some comparisons or outcomes... Keeping it all in context- It's important to remember that whatever statistical model you choose, you have to be confident that clinical and methodological diversity is not so great that we should not be combining studies at all. This is a judgement, based on evidence, about how we think the treatment effect might vary in different circumstances. This judgement is a common source of disagreement about the results of meta-analyses. Make sure you spend enough time considering this judgement in some depth before you worry too much about which statistical model you choose.”

Eine Metaanalyse mit einer bedeutsamen Heterogenität (S. 15 des IQWiG-Berichtes) ist definiert als $I^2 > 50\%$ oder $p < 0,2$. In diesem Bericht finden sich einige Metaanalysen mit solchen „bedeutsamen Heterogenitäten“.

- Folgende nicht signifikante Metaanalysen haben einen Wert für I^2 von über 50%:
 - o S. 73, Myokardinfarkt gesamt Diuretika versus Beta-Blocker ($I^2 = 60,6\%$)

- S. 76, Myokardinfarkt gesamt ACE-Hemmer versus Kalziumantagonisten ($I^2=82,3\%$)
 - S. 80, Insult gesamt Diuretika versus Beta-Blocker ($I^2=88,5\%$)
 - S. 83, Insult gesamt Kalziumantagonisten versus Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten ($I^2=56,1\%$)
 - S. 97, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt ACE-Hemmer versus Kalziumantagonist ($I^2=84,2\%$)
 - S. 98, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt Kalziumantagonist versus Angiotensin-II Rezeptorantagonist ($I^2=92,6\%$)
- Folgende nicht signifikante Metaanalysen hatten einen Wert von $p<0,2$
- S. 65, Gesamtmortalität Beta-Blocker versus ACE-Hemmer ($p=0,173$)
 - S. 91, Herzinsuffizienz gesamt Kalziumantagonisten versus Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten ($p=0,190$)

Die Aussage einer nicht signifikanten Metaanalyse mit bedeutsamer Heterogenität ist, dass keine Aussage bezüglich der Fragestellung getroffen werden kann. In einem solchen Fall scheint es günstiger zu sein, auf Metaanalysen und die damit verbundene grafische Darstellung, die in der Zusammenfassung der einzelnen Endpunkte dann ohne Kommentar weiterverwendet wird, zu verzichten, da die angebliche Synthese der Daten nur ein „optisches Ergebnis“, nicht aber eine inhaltliche Aussage treffen kann.

3.3 Keine Bewertung junger Patienten

Im Gegensatz zur Bewertung des NICE geht der Vorbericht nicht näher auf jüngere Patienten ein. Das durchschnittliche Alter der im Vorbericht bewerteten Studien zu Patienten mit arterieller Hypertonie beträgt etwa 60 Jahre. Das NICE nimmt in der jüngeren Patientengruppe (da Endpunkte naturgemäß schwer zu definieren sind) den Blutdruck als Surrogat, dieses Surrogat wird im Vorbericht abgelehnt. Daher stellt sich die Frage, ob dieser Vorbericht dann für jüngere Patienten überhaupt gilt. Für diese Patientengruppe stellt sich die Frage der Initialtherapie der arteriellen Hypertonie (siehe Diskussion im IQWiG Bericht Seite 166).

3.4 Bewertungen von Studien mit Afroamerikanern und Japanern

Da der Bericht Hinweise für das deutsche Gesundheitssystem geben oder zumindest in diesem zu Anwendung kommen soll, ist unklar, warum Arbeiten berücksichtigt wurden, die vor allem bei Afroamerikanern (AASK) und bei Japanern (NICS-EH, JMIC-B) durchgeführt wurden. Obwohl diese Studien natürlich global eine Bedeutung haben, spielen sie für die Versorgungssituation und Entscheidung für eine Therapie in Deutschland keine Rolle. Auch das Ergebnis der ALLHAT-Studie kann aufgrund des Patientenkollektivs (großer Anteil farbiger Patienten) nicht ohne weiteres auf die deutsche Bevölkerung übertragen werden.

3.5 Nebenwirkungen

In seinem Methodenpapier (IQWiG – Methoden. Version 2.0 vom 19.12.2006, Seite 76) führt das IQWiG aus, wie es individuelle Risikoabschätzungen für Patienten in die Auswertung mit einbezieht. Das geschieht durch die Erfassung des Risikos, ein unerwünschtes Ereignis zu erleiden. Das ist methodisch auch korrekt, denn in Studien werden typischerweise unerwünschte Ereignisse erfasst und deren Inzidenzen ermittelt, die dann vergleichend analysiert werden. Erst durch eine weitergehende vergleichende Untersuchung lässt sich abgrenzen, ob es sich dabei um zufällige (koinzidentielle) Ereignisse oder um reale unerwünschte Arzneimittelwirkungen gehandelt hat.

Im vorliegenden Bericht findet diese Abgrenzung sprachlich wie inhaltlich nicht statt. Die Begriffe "unerwünschtes Ereignis" und "unerwünschte Arzneimittelwirkung" werden ohne Erklärung nebeneinander gebraucht (siehe z. B. Seite XI, 106f, Seite 113, Seite 168f), obwohl sie grundlegend verschiedene Bedeutung haben (ICH Harmonised Tripartite Guideline – Clinical Safety Data Management – Definitions and Standards for Expedited Reporting (October 1994)).

Die Aussage, dass unerwünschte Ereignisse tatsächlich (teilweise) begründete unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind, lässt sich üblicherweise erst dann treffen, wenn aus den Unterschieden in den Inzidenzen (RR) oder ggf. auch Prävalenzen (OR) nach Ausschluss von Bias und Confounder ein Excess Risk (ER) oder Attributable Risk (AR), Attributable Risk Fraction (AR%) darstellbar ist, oder aber eine pharmakologische Plausibilität existiert. Durch die sprachliche Vermischung im Bericht wird suggeriert, dass es sich bei den diskutierten Ereignissen stets um unerwünschte Arzneimittelwirkungen gehandelt hat. Eine solche Differenzierung nach "Risk" und "Attributable Risk" ist jedoch nicht durchgängig, stattdessen finden sich überwiegend deskriptive Darstellungen der Ereignishäufigkeiten. Der Bericht führt zudem aus (Seite 106): *"In allen in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien fanden sich Angaben zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Die berichteten Ereignisse waren in den einzelnen Studien sehr unterschiedlich und wurden sehr häufig ohne statistische Kenngrößen präsentiert"*.

In jedem Falle aber wäre anstelle der rein deskriptiven Darstellung eine erweiterte methodische Bearbeitung hilfreich gewesen (z. B. vergleichende Analyse der Organsysteme nach MedDRA in Relation zu den einzelnen Substanzen, Diskussion der AR, Differenzierung der "wahren" UAW, Schlussfolgerung im Kontext unterschiedlicher oder vergleichbarer Risiken und deren Gewichtung), wenn diese Risikobetrachtung später mit in die Empfehlungen einfließen soll.

Es fällt eine methodische Ungleichbehandlung zwischen den Endpunkten Gesamtmortalität, Herzinsuffizienz u. a. auf der einen Seite im Vergleich zu den Endpunkten Nebenwirkungen, Therapietreue und Diabetesentwicklung auf der anderen Seite auf. Die Methodik zur Beantwortung dieser Endpunkte ist nicht suffizient, dazu adäquate Studiendesigns werden nicht berücksichtigt. Die entsprechende Oberbehörde (BfArM) fordert z.B. zu dieser Fragestellung unter anderem Placebo kontrollierte Studien.

3.6 Therapietreue

Die im Berichtsplan zur Untersuchung der Therapietreue herangezogene Vorgehensweise ist nicht adäquat. Randomisierte, kontrollierte Studien sind zur Beantwortung der Frage ungeeignet. Daher kann der Vorbericht nur zu dem Schluss kommen, dass „in den Studien keine solchen Daten erhoben wurden und ein Vergleich der Zufriedenheit nicht vorgenommen werden kann“ (S. X). Beispielhaft seien drei Arbeiten zur Therapietreue genannt (6,8,11). In allen 3 Arbeiten wird auf der Basis einer suffizienten Methodik den Angiotensin-Rezeptor-Blockern die höchste Therapietreue zugesprochen, während die Diuretika konsistent am schlechtesten abschneiden.

3.7 Endpunkt Notwendigkeit einer Dialyse- oder Nierentransplantationstherapie

Die Messung der GFR wird als valide Methode (13) zur Abschätzung der Nierenfunktion, nicht aber die Änderung des Kehrwerts der Serumkreatinin Konzentration pro Zeiteinheit (19). Die EMEA (CPMP/EWP/238/95 Rev.2) empfiehlt in der „Note for Guidance on clinical investigation of medicinal products in the treatment of hypertension“ zur Beurteilung von Veränderungen der Nierenfunktion ausdrücklich die Messung von Serumkreatinin-

Konzentrationen, 24 h Kreatininclearance und Proteinausscheidung, und erwähnt ebenfalls, dass die Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate nur limitiert einsetzbar ist. Die Ausführungen der "Collaborative Study Group" zur Auswahl einer geeigneten Methode zur Bestimmung der Nierenfunktion findet sich bei Rodby et al. 2000 (17) auf Seite 492. In der Arbeit von Lewis aus dem Jahre 1993 (14) wurden beide Methoden miteinander verglichen und gefunden, dass eine Verdopplung des Serumkreatinins (wie in der IDNT Studie (15) oder RENAAL Studie (2) als Bestandteil des kombinierten primären Endpunkts geschehen) eine zumindest 50 %-ige Reduktion der GFR bedeutet. Daher ist dieser Endpunkt in die Betrachtung der Niereninsuffizienz mit aufzunehmen. Die alleinige Akzeptanz der GFR zur Bestimmung der Wirkung auf eine Niereninsuffizienz führt dazu, dass alle Studien bei Hypertoniekollektiven mit dem Ziel, die Verzögerung einer progredienten Niereninsuffizienz aufgrund einer Hypertonie mit/und ohne begleitenden Typ 2 Diabetes nachzuweisen, aus der medizinischen Nutzenbewertung herausfallen, so dass keine Aussage zu der Zielgröße Nierenfunktionsverlust aufgrund einer progredienten Nierenfunktionseinschränkung auf dem Boden einer Hypertonie möglich ist. Eine solche Schlussfolgerung steht auch im Widerspruch zu den vorhandenen Zulassungen der Angiotensin-Rezeptor-Blocker in dieser Indikation. Auch wenn in den aktuellen Leitlinien der National Kidney Foundation die Bedeutung der eGFR aufgewertet wurden, wird zur Therapie dieser Patienten eine RAS Blockade in Kombination mit einem Diuretikum empfohlen (16).

3.8 Diabetesentwicklung

Die Anerkennung der diabetogenen Potenz von Diuretika (und Betablockern) wird im Vorbericht nicht abgestritten. Die kardiovaskuläre Bedeutung wird aber auf der Grundlage der Arbeit von Barzilay (1) abgestritten. Die Studie ist allerdings nicht geeignet, die an sie gerichtete Frage zu beantworten. Kernergebnis der Arbeit ist folgendes: Es kam in ALLHAT zu einem Anstieg der Nüchternblutglukose nach 2 Jahren Studiendauer und des Neuauftretens eines Diabetes im Studienverlauf in allen 3 Behandlungsgruppen (Chlortalidon > Amlodipin > Lisinopril). Neu aufgetretener Diabetes nach 2 Jahren führte nach 5 Jahren zu häufigeren CHD Ereignissen (risk ratio 1,64; p=0,06) in der Gesamtstudie, in den einzelnen Behandlungsgruppen war dieser Unterschied aber nicht signifikant (weder für Chlortalidon [risk ratio 1,46; p=0,14], Amlodipin oder Lisinopril). Aus der fehlenden Signifikanz für die Behandlungsgruppen und der Signifikanz für die Gesamtkohorte ergibt sich, dass zur Beantwortung der Frage des Einflusses der Einzelsubstanzen entweder a) die Studiendauer zu kurz oder b) die einzelnen Behandlungsgruppen zu klein waren. Grundlage für diese Annahme ist eine Auswertung der Framingham Studie (10). In dieser Arbeit (die nicht im Vorbericht berücksichtigt wird) wurde gezeigt, dass mit zunehmender Diabetes Dauer (ab Neudiagnose) das Risiko für CHD ansteigt und zwar in 10 Jahres Intervallen mit dem Faktor 1,38 (95%CI 0,99 – 1,92). Das Risiko für Tod aufgrund von CHD steigt im gleichen Zeitraum um den Faktor 1,86 (95% CI 1,17 – 2,93). Diese Ergebnisse wurden in einer Kohorte von 588 Personen mit einem mittleren Alter von 58 ± 9 Jahren in Framingham erhoben. Im Mittel steigt also das CHD Todesrisiko in 10 Jahresintervallen um 86%. In dieser Annahme wird die Studie von weiteren Studien unterstützt (3,4,12,18). Die Beobachtungsdauer in der ALLHAT Studie (Diabetes Neudiagnose nach 2 Jahren Laufzeit, Endpunktbewertung nach 5 Jahren, Δ 3 Jahre) ist daher für die Beantwortung der an sie gestellten Frage zu kurz. Die Patientenzahl in der Framingham Kohorte (n=588) ist etwas höher als in der ALLHAT Kohorte (n=534), vor allem aber die Nachbeobachtung deutlich länger (ALLHAT 3 Jahre vs. Framingham 12 Jahre). Aussagen zur kardiovaskulären Bedeutung lassen sich zwar von der Richtung her aus ALLHAT ableiten (und sie zeigt in Richtung CHD) – den Nachweis einer fehlenden Bedeutung für kardiovaskuläre Endpunkte erbringt er aber nicht.

Table 3—Risk of events for each 10-year increase in duration of diabetes

Outcome	Events (n)	Crude		Age and sex adjusted		Multivariable adjusted*	
		HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
CVD	193	1.23	0.98–1.54	1.13	0.91–1.41	1.25	0.99–1.57
CHD	86	1.33	0.96–1.84	1.22	0.89–1.67	1.38	0.99–1.92
CVD death	55	1.50†	1.02–2.21	1.30	0.89–1.90	1.44	0.97–2.15
CHD death	36	1.83‡	1.18–2.83	1.59†	1.04–2.42	1.86‡	1.17–2.93
All-cause mortality	125	1.21	0.91–1.60	1.06	0.80–1.39	1.09	0.83–1.46
Non-CVD mortality	70	0.98	0.65–1.48	0.87	0.59–1.30	0.87	0.58–1.31

*Multivariable adjustment includes age, sex, systolic blood pressure, hypertension treatment, total cholesterol, BMI, tobacco use, and electrocardiogram left ventricular hypertrophy; †P < 0.05; ‡P < 0.01.

4. Zusammenfassung und Fazit

Der vorliegende Vorbericht zum initialen Einsatz von Pharmaka zur Behandlung der arteriellen Hypertonie kommt zum Schluss, dass Diuretika die Antihypertensiva der ersten Wahl sind, da sie bei keinem der gewählten Endpunkte eine Unterlegenheit gegenüber einer anderen Substanzklasse zeigen. Ich halte diese Schlussfolgerung aufgrund einer nicht adäquaten Auswahl von Studien für nicht gerechtfertigt. Der Bericht ist durch grobe methodische schon im Berichtsplan verankerte Mängel, unsystematischen Ein- und Ausschluss von Studien, mangelnde Konsistenz in der Bewertung und Schlussfolgerung aus den Studien nicht geeignet, die Frage der initialen Therapie der arterielle Hypertonie zu beantworten. Aussagen zu den von einer Monotherapie in der Regel betroffenen jungen Patienten fehlen oder sind aufgrund der fehlenden Daten und unzureichenden Methodik mangelhaft. Die praktische Bedeutung für den niedergelassenen Arzt erschließt sich nicht.

5. Literatur

1. Barzilay JI, Davis BR, Cutler JA, et al. Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2006; 166: 2191-201.
2. Brenner BM, Cooper ME, de Zeeuw D, et al. Effects of losartan on renal and cardiovascular outcomes in patients with type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med* 2001; 345: 861-9.
3. Brun E, Nelson RG, Bennett PH, et al. Diabetes duration and cause-specific mortality in the Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 2000; 23: 1119-23.
4. Cho E, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. The impact of diabetes mellitus and prior myocardial infarction on mortality from all causes and from coronary heart disease in men. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 954-60.
5. Cochrane Collaboration. Cochrane Collaboration open learning material for reviewers. Version 1.1. 2002.
6. Conlin PR, Gerth WC, Fox J, Roehm JB, Boccuzzi SJ. Four-Year persistence patterns among patients initiating therapy with the angiotensin II receptor antagonist losartan versus other antihypertensive drug classes. *Clin Ther* 2001; 23: 1999-2010.
7. Deutsche Hochdruckliga. Leitlinien zur Diagnostik und Behandlung der arteriellen Hypertonie. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 2005; 34: 481-98.
8. Erkens JA, Panneman MM, Klungel OH, van den Boom G, Prescott MF, Herings RM. Differences in antihypertensive drug persistence associated with drug class and gender: a PHARMO study. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2005; 14: 795-803.

9. ESH/ESC. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-1053.
10. Fox CS, Sullivan L, D'Agostino RB, Sr., Wilson PW. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 2004; 27: 704-8.
11. Hasford J, Mimran A, Simons WR. A population-based European cohort study of persistence in newly diagnosed hypertensive patients. *J Hum Hypertens* 2002; 16: 569-75.
12. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1717-23.
13. Levey AS. Use of glomerular filtration rate measurements to assess the progression of renal disease. *Semin Nephrol* 1989; 9: 370-9.
14. Lewis EJ, Hunsicker LG, Bain RP, Rohde RD. The effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition on diabetic nephropathy. The Collaborative Study Group. *N Engl J Med* 1993; 329: 1456-62.
15. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345: 851-60.
16. National Kidney Foundation. KDOQI Clinical Practice Guidelines and Clinical Practice Recommendations for Diabetes and Chronic Kidney Disease. *Am J Kidney Dis* 2007; 49: S12-154.
17. Rodby RA, Rohde RD, Clarke WR, et al. The Irbesartan type II diabetic nephropathy trial: study design and baseline patient characteristics. For the Collaborative Study Group. *Nephrol Dial Transplant* 2000; 15: 487-97.
18. Sievers ML, Nelson RG, Knowler WC, Bennett PH. Impact of NIDDM on mortality and causes of death in Pima Indians. *Diabetes Care* 1992; 15: 1541-9.
19. 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: 335-42.
20. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. *Lancet* 2004; 363: 2049-51.

4.3.2 Prof. Dr. med. Reinhard Griebenow

Adresse:

Klinikum der Universität zu Köln
Medizinische Klinik II
Prof. Dr. med. Reinhard Griebenow
Ostmerheimer Str. 200
51058 Köln

**Stellungnahme zum Vorbericht A05-09 des IQWiG
„Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver
Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller
Hypertonie“**

1. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten relevanten Studien:

Die vorgenommene Studienauswahl repräsentiert auch aus der Sicht des Klinikers denjenigen Datenpool, aufgrund dessen unter Berücksichtigung der methodischen Bewertung isoliert nur der Medikationsschemata am ehesten eine Aussage über differentialtherapeutische Unterschiede zwischen den in der antihypertensiven Therapie eingesetzten Substanzklassen zu erwarten ist.

2. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien:

A) Ausgangssituation:

1. Der Titel des Vorberichtes erweckt den Anspruch, für **alle** Patienten mit essentieller arterieller Hypertonie eine Aussage zum Nutzen der antihypertensiven Differentialtherapie zu machen. Auch nach Analyse der Daten, wird dieser Anspruch in der Schlussbetrachtung nicht modifiziert.
2. Der Vorbericht ist erstellt worden im Auftrag des GBA, er bezieht sich mithin auf Deutschland und das deutsche Gesundheitswesen.

B) Aus der Sicht des klinischen Mediziners ist der Vorbericht zu analysieren hinsichtlich der Frage, welche Patientencharakteristika und therapeutischen Entscheidungssituationen im Zeitverlauf in der Nutzenbewertung berücksichtigt werden.

Hierzu gehören:

1. Zusammensetzung der Studienpopulationen hinsichtlich:

a) Alter:

Bezogen auf das mittlere Alter zu Studienbeginn sind in der Studienauswahl keine Untersuchungen enthalten, die ein Patientenkollektiv mit einem mittleren Alter von unter 50 Jahren untersucht haben. Für die Altersgruppe mit einem mittleren Alter von über 70 Jahren liegt nur eine Studie vor (SHELL), Patienten mit einem mittleren Alter über 80 Jahren sind wiederum nicht vertreten. Obwohl der Vorbericht bereits auf diesen Umstand hinweist, wird in der Formulierung der klinischen Konsequenz für die Differentialtherapie dies nicht weiter gewürdigt.

b) Geschlecht:

Die HAPPHY-Studie schloss nur Männer ein. Da für andere Medikamentenvergleiche in diesem Kontext keine äquivalenten Studien existieren, sollte diese Untersuchung aus der Betrachtung ausgeschlossen werden.

c) Ethnische Zugehörigkeit:

- Die AASK-Studie schloss nur Patienten schwarzer Hautfarbe ein, auch der Anteil von 35 % Afro-Amerikanern in der ALLHAT-Studie entspricht nicht der Zusammensetzung der Deutschen Bevölkerung.
- In den Studien JMIC-B und NICS-EH wurden ausschließlich Japaner behandelt.

Alle vier oben genannten Studien sollten mithin aus der Betrachtung ausgeschlossen werden.

Ggf. für die Bewertung der Ergebnisse relevante Anteile afroamerikanischer oder asiatischer Patienten finden sich auch in den Studien MIDAS, UKPDS 39 und ABCD.

2. Art und Schweregrad der arteriellen Hypertonie:

- a) Isolierte systolische Hypertonie (ISH):
Eine einzige Studie (SHELL) schloss ausdrücklich nur Patienten mit dieser Form der arteriellen Hypertonie ein.
- b) Essentielle arterielle Hypertonie (mit systolischer und diastolischer Blutdruckerhöhung): Hierunter fallen die Studien HAPPHY, MRC, MIDAS, VHAS, AASK, UKPDS 39, ELSA, ABCD, LIFE, INSIGHT und NICS-EH, die entweder unbehandelte Patienten einschlossen oder aber bei denen trotz eines Anteils von vorbehandelten Patienten der mittlere Blutdruck zu Studienbeginn systolisch und diastolisch im hypertonen Bereich lag (unabhängig davon, ob eine Auswaschphase vorgeschaltet war oder nicht).
- c) Eine nicht eindeutig einschätzbare Position nehmen in dieser Hinsicht die Studien ALLHAT, VALUE, JMIC-B und MOSES ein: Diese Studien schlossen Patienten mit anamnestisch essentieller arterieller Hypertonie ein, der Anteil vorbehandelter Patienten lag in JMIC-B bei über 50 %, in den andern drei genannten Studien bei über 80 %. Hierunter war der mittlere Blutdruck zu Studienbeginn nur noch systolisch hyperten. In allen genannten Studien erfolgte dann aber die Umstellung auf die Studienmedikation ohne vorherige Auswaschphase.
- d) Schweregrad der Hypertonie:
Alle seitens des IQWiG ausgewählten Studien betrachten Patienten, deren Blutdruck zu Studienbeginn (bezogen auf die Mittelwerte) einer arteriellen Hypertonie Grad I und II entsprach, Studien zum Schweregrad III der arteriellen Hypertonie sind in dieser Auswahl nicht enthalten. Obwohl die Autoren des Vorberichtes auf diesen Umstand selbst hinweisen, findet er in der abschließenden Betrachtung keine gesonderte Würdigung. Eine Sonderstellung nehmen die Studien LIFE, INSIGHT und NICS-EH ein, bei denen der mittlere systolische Blutdruck vor Beginn der Studie einem Schweregrad II, der mittlere diastolische Blutdruck einem Schweregrad I entsprach.

3. Komorbiditäten:

- a) Diabetes mellitus: Die Studien UKPDS 39 und ABCD schlossen ausschließlich Patienten mit Diabetes mellitus ein.

Zwei Studien schlossen Patientenkollektive ein, deren Begleiterkrankung ggf. bereits als Komplikation der arteriellen Hypertonie zu interpretieren ist:

- b) Die Studie JMIC-B schloss ausschließlich Patienten mit nachgewiesener koronarer Herzkrankheit und zum Teil bereits aufgetretenen Komplikationen ein.
- c) Die MOSES-Studie schloss ausschließlich Patienten mit zuvor stattgehabten zerebralen Ereignissen ein.

Alle oben genannten Studien repräsentieren mithin kein ausgewogenes Patientenkollektiv und sollten aus der Betrachtung ausgeschlossen werden. Auffällig ist weiterhin, dass in den einzelnen Studien sehr unterschiedliche absolute Risiken für die Gesamtmortalität beobachtet worden sind, diese variiert um den Faktor 6 bis 7: MRC 2,7/3,0 %, HAPPHY 2,8/3,1 %, INSIGHT 5,4/5,6 %, AASK 8,6/6,7 %, ALLHAT 14 bis 15 %, UKPDS 39 16,5/18,8 %. Dies legt nahe, dass sich das kardiovaskuläre Risiko der Patientenkollektive aufgrund von Patientencharakteristika, die in der Beschreibung des Patientenkollektives nicht ausreichend gewürdigt worden sind substantiell unterscheiden.

4. *Verfügbarkeit der Therapie:*

Die in der INSIGHT-Studie verwendete Zubereitungsform von Nifedipin (Nifedipin-GITS) ist auf dem deutschen Markt nicht verfügbar.

5. *Therapeutische Entscheidungssituation im Zeitverlauf:*

a) Ersteinstellung:

Dies betrifft die Studien VHAS, ABCD und MRC, die sämtlich bisher unbehandelte Patienten einschlossen.

b) Therapieerweiterung:

Diese klinisch häufige Situation (nahezu unveränderte beibehaltenes Therapieregime, das um eine weitere Substanzklasse ergänzt wird, um eine ausreichende Blutdrucksenkung zu erreichen) wird aus nahe liegenden Gründen in den Studien nicht abgebildet.

c) Therapieumstellung (Änderung der verwendeten Substanzklassen ohne zwischen geschaltete komplette Auswaschphase, um eine möglichst durchgehende antihypertensive Wirkung zu erhalten):

Diese klinische Situation ergibt sich immer dann, wenn Komorbiditäten hinzugetreten sind, die den Einsatz bestimmter Substanzklassen im Sinne einer leitliniengerechten Therapie erforderlich machen. Beispielhaft sei das Neuauftreten einer Herzinsuffizienz genannt, ab diesem Zeitpunkt sollte die Behandlung der Herzinsuffizienz ebenso wie die antihypertensive Therapie zwingend einen ACE-Hemmer/AT1-Blocker und einen Beta-Blocker enthalten. Dieses Verhalten wurde gewählt in den Studien VALUE, ALLHAT, JMIC-B, MOSES, AASK und UKPDS 39, in denen die Umstellung (bei den vorbehandelten Patienten) ohne vorherige Auswaschphase vorgenommen wurde.

d) Dem gegenüber findet sich in der Studiensituation ein Verhalten, was hier hilfswiese als „Zweiteinstellung“ bezeichnet werden soll: Es handelt sich um den Neubeginn einer antihypertensiven Therapie nach vorheriger Auswaschphase aller bisher benutzten antihypertensiven Substanzklassen. Dies betrifft die Studien LIFE, INSIGHT, NICS-EH, ELSA, SHELL, MIDAS und HAPPHY. Klinisch sind zwar solche Situationen prinzipiell denkbar (z. B. Entwicklung multipler Medikamentenallergien), dürften aber nur selten von Bedeutung sein.

6. *Therapieziel:*

Ziel der Behandlung sollte vorrangig eine Lebensverlängerung sein, d. h. unter methodischen Gesichtspunkten muss der primäre Endpunkt eine prognostisch bedeutsame Komponente enthalten (Erkrankungen mit tödlichem Ausgang), dies ist nicht der Fall bei den Studien MRC, MIDAS, ELSA, VHAS, ABCD, NICS-EH und AASK. Aufgrund des sehr umfangreichen primären Endpunktes ergeben sich hinsichtlich dieses Parameters gewisse Unsicherheiten bei der MOSES-Studie.

Nachfolgend werden die oben genannten Punkte, die eine Interpretation aus klinischer Sicht beeinträchtigen den einzelnen Studien zugeordnet:

Tabelle 1:

Medikamentenvergleichsgruppe	Studie	Kritikriterien
Beta-Blocker/Diuretika	HAPPHY	nur Männer
Beta-Blocker/Diuretika	MRC	kein prognostischer primärer Endpunkt
ACE-Hemmer/Diuretika	ALLHAT	<ul style="list-style-type: none"> - Ethnische Zusammensetzung - Schlecht validiertes Ausschlusskriterium Herzinsuffizienz - Unklare Risikoeinschätzung wegen evtl. ISH
Calciumantagonisten/Diuretika	ALLHAT	Siehe oben
Calciumantagonisten/Diuretika	INSIGHT	Medikament in Deutschland nicht verfügbar
Calciumantagonisten/Diuretika	MIDAS	Kein prognostischer primärer Endpunkt
Calciumantagonisten/Diuretika	NICS-EH	<ul style="list-style-type: none"> - Japaner - Kein prognostischer primärer Endpunkt
Calciumantagonisten/Diuretika	SHELL	Isolierte systolische Hypertonie
Calciumantagonisten/Diuretika	VHAS	Kein prognostischer primärer Endpunkt
AT-1-Blocker/Diuretika	Vergleichsgruppe leer	
Beta-Blocker/ACE-Hemmer	AASK	<ul style="list-style-type: none"> - Afro-Amerikaner - Kein prognostischer primärer Endpunkt
Beta-Blocker/ACE-Hemmer	UKPDS 39	nur Diabetiker
Beta-Blocker/Calciumantagonisten	ELSA	kein prognostischer primärer Endpunkt
Beta-Blocker/AT-1-Blocker	LIFE	/
Calciumantagonisten/ACE-Hemmer	ABCD	<ul style="list-style-type: none"> - Nur Diabetiker - kein prognostischer primärer Endpunkt
Calciumantagonisten/ACE-Hemmer	ALLHAT	Siehe oben
Calciumantagonisten/ACE-Hemmer	JMIC-B	<ul style="list-style-type: none"> - Japaner - Koronare Herzkrankheit
AT-1-Blocker/Calciumantagonisten	MOSES	<ul style="list-style-type: none"> - Nur neurologische Patienten - unklare Risikoeinschätzung (wegen evtl. ISH)
AT-1-Blocker/Calciumantagonisten	VALUE	Unklare Risikoeinschätzung (wegen evtl. ISH)

Evtl. ISH: Mittelwert für die Blutdrucke vor Studienbeginn nur systolisch im hypertonen Bereich unter fortlaufender Therapie der vorbehandelten Patienten (ohne Auswaschphase)

Tabelle 2:

Stufe	Kritikkriterium auf das verzichtet wird	(zusätzlich) zu berücksichtigende Studien
I	Keins	LIFE
II	Medikament nicht verfügbar	INSIGHT
III	unklare Risikoeinschätzung wg. evtl. ISH	VALUE
IV	isolierte systolische Hypertonie	SHELL
V	Japaner	0
VI	Afro-Amerikaner	ALLHAT
VII	Geschlecht	HAPPHY
VIII	Komorbidität	UKPDS 39 JMIC-B MOSES
IX	kein prognostischer primärer Endpunkt	MRC MIDAS NICS-EH VHAS AASK ELSA ABCD
IX a	schlecht validiertes Ausschlusskriterium für den Endpunkt Herzinsuffizienz	ALLHAT

Tabelle 2 gibt wider welche der vom IQWiG ausgewählten Studien berücksichtigt werden kann, je nach dem auf welche der genannten Kritikpunkte verzichtet wird. Mit ansteigender Zahl der Stufen nimmt auch die klinische Wertigkeit des jeweiligen Kritikpunktes zu. Demnach weisen aus klinischer Sicht daher die Studien LIFE, INSIGHT und VALUE noch die geringsten Mängel auf, dies betrifft die Medikamentenvergleiche Diuretikum/Calciumantagonist, Beta-Blocker/AT II-Antagonist und Calciumantagonist/AT II-Antagonist, die dann jeweils mit einer Studie besetzt wären. Der für die Interpretation der ALLHAT-Studie wichtige Endpunkt Herzinsuffizienz wird dahingehend kommentiert, dass hier offensichtlich das Ausschlusskriterium einer bereits vor Beginn der Studie vorliegenden Herzinsuffizienz schlecht validiert worden ist. Anders kann aus klinischer Sicht nicht erklärt werden, dass direkt nach Umsetzen auf die Studienmedikation bei nicht (mehr) mit Diuretika behandelten Patienten eine klinisch bedeutsame Einschränkung der linksventrikulären Pumpfunktion aufgetreten ist (Davis et al, Circulation 2006, Einhorn et al, Am. Heart J. 2007).

Eine Nutzenbewertung der antihypertensiven Therapie steht aus klinischer Sicht unter dem generellen Vorbehalt (und dies gilt nicht nur für die hier ausgewählten Studien), dass aufgrund der historisch sehr unterschiedlichen Blutdruckziele sowie bedingt durch die Tatsache, dass unterschiedlich viele Patienten (zum Beispiel in ALLHAT immerhin noch ein Drittel der Patienten) nicht normoton geworden sind, der maximal zu erzielende Nutzen als „Goldstandard“ nicht bekannt ist. Hierdurch und bedingt durch den Umstand, dass sämtliche Studien Laufzeiten im Bereich von vier bis fünf Jahren (nur selten länger, häufig kürzer) aufwiesen, kann nicht ausgeschlossen werden, dass substanzbedingte, aber erst langfristig auftretende Unterschiede in der Prognose bestehen.

Zusammenfassend ist die Datenlage bei den vom IQWiG für diese Nutzenbewertung der antihypertensiven Therapie ausgewählten Studien hinsichtlich aus der Sicht der klinischen Medizin zu fordernder Patienten- und Studiencharakteristika so heterogen, dass eine einheitliche Aussage nicht möglich ist. Hierzu trägt nicht unerheblich bei, dass

- eine Reihe der „metaanalytischen“ Betrachtungen nur mit einer Studie besetzt sind und damit faktisch doch nur wieder eine Nebenzielvariable aus einer einzigen Studie bewerten und
- bei in mehreren Kategorien nur kleinen absoluten Ereigniszahlen bevölkerungsbezogen bedeutsame Unterschiede bei Extrapolation auf intendiert 15 Millionen zu therapierende Hypertoniker nicht ausgeschlossen werden können.

Die Datenlage lässt lediglich den Schluss zu, dass über eine Therapiedauer von etwa fünf Jahren

- keins der getesteten Medikamente in Monotherapie in der Lage ist, eine Blutdrucknormalisierung zu bewirken,
- die durch Kombinationstherapie induzierte Blutdrucksenkung für die Prognose wichtiger ist als substanzspezifische Eigenschaften einer Komponente dieser Kombinationstherapie.

Kann eine Nutzenbewertung der antihypertensiven Therapie mithin auf dieser Ebene nicht vorgenommen werden, so lässt der Vorbericht einen Algorithmus für einen Bewertungsprozess nächster Ordnung vermissen. Dies liegt nebenbei wahrscheinlich wesentlich auch in der vom IQWiG angewandten Bewertungssystematik (siehe allgemeines Methodenpapier des IQWiG), deren Bewertungskriterien an dieser Stelle zu wenig differenziert und insbesondere aber auch nicht hierarchisch geordnet sind.

Komponenten eines solchen weiter geführten Bewertungsprozesses sind:

a) Compliance:

Die Therapieperiode der Patienten nach Erstdiagnose liegt bei der aktuellen Lebenserwartung in der Bundesrepublik mindestens bei 10 Jahren, häufiger dürfte es sich um eine Zeit von 20 Jahren handeln und nicht selten sogar bis zu drei Jahrzehnten. Dies stellt besondere Anforderungen an die Verträglichkeit der Therapie als wesentlichem Baustein für die Therapietreue. In diesem Zusammenhang ist zu bemerken, dass die Strategien der Therapieerweiterung in allen Studien dem Prinzip der zunächst „ausgereizten Monotherapie“ folgen, ehe eine zweite Substanz kombiniert wird. Dies entspricht weder dem überwiegenden Angebot von Kombinationspräparaten auf dem deutschen Markt noch dem faktischen Verhalten vieler Ärzte, die eher eine Kombinationstherapie aus mehreren niedrig dosierten Substanzklassen anstreben, um durch die Vermeidung von Nebenwirkungen die Compliance zu fördern.

b) Prognostisch bedeutsame Nebenwirkungen, hier Diabetogenität der Diuretika im Sinne der Induktion einer prognostisch bedeutsamen Komorbidität:

Bei konsistent nachgewiesener Diabetogenität der in den Studien eingesetzten Diuretika lässt der Vorbericht jegliche Aussage über Intensität und Kosten des Screenings zur Frühdiagnose dieser Fälle ebenso vermissen wie Angaben zu den Folgekosten für den langfristigen Verlauf des Diabetes. Größenordnungsmäßig muss bei intendiert 15 Millionen zu therapierenden Hypertonikern und etwa 1 bis 3 % netto mehr Diabetikern unter Diuretika-Therapie mit 150.000 bis 450.000 mehr Diabetikern innerhalb eines Zeitraums von etwa 5 Jahren gerechnet werden.

Zusammenfassung:

1. Die vom IQWiG für diese Nutzenbewertung der antihypertensiven Therapie ausgewählten Studien zeigen eine so heterogene Datenlage, dass eine allgemeingültige Aussage für die Gesamtgruppe der Patienten mit essentieller arterieller Hypertonie hinsichtlich prognostischer Indizes nicht möglich ist.
2. Der Vorbericht endet allerdings auf dieser Stufe der Betrachtung und präsentiert kein erweitertes Bewertungsverfahren, das zum Beispiel in einem nächsten Schritt dann die Faktoren Compliance und therapieinduzierte Komorbidität ebenso zu berücksichtigen hätte wie noch Aussagen gemacht werden müssen zu bestimmten Altersgruppen und Patienten mit arterieller Hypertonie vom Schweregrad III, die durch die ausgewählten Studien nicht abgedeckt werden.
3. Das Fazit der Autoren lässt jeden Bezug zu klinischen Entscheidungsszenarien vermissen: Es fehlen Aussagen zur Situation der Ersteinstellung, Therapieerweiterung und Therapieumstellung (sollten zum Beispiel unter welcher Therapie auch immer gut eingestellte Patienten als Konsequenz dieser Empfehlungen umgestellt werden?).
4. Das vom IQWiG gewählte Konzept einer Nutzenbewertung berücksichtigt nicht die für große Subgruppen vorliegenden Therapieempfehlungen mit eindeutigem Nutznachweis im Falle einer Kombination aus arterieller Hypertonie und einer anderen Erkrankung (zum Beispiel arterielle Hypertonie und Herzinsuffizienz), für die sich im Sinne der Mehrfachindikation dann auch eine Priorität für die Auswahl des Antihypertensivums der ersten Wahl zur gleichzeitigen Behandlung der arteriellen Hypertonie ergibt.

3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik:

Entsprechende Kommentare und Bewertungen zur projektspezifischen Methodik sind bereits unter 2. eingearbeitet.

Prof. Dr. med. Reinhard Griebenow
Arzt für Innere Medizin-Kardiologie
Klinikum der Universität zu Köln
Klinikum Köln Merheim
Ostmerheimer Str. 200
D-51109 Köln
Tel.: 0221-89073217
Fax: 0221-89073657
Email: zinsikc@kliniken-koeln.de

4.3.3 Prof. Dr. Hans Janka

Adresse:

Klinikum Bremen-Nord gGmbH

Klinikum für Innere Medizin

Prof. Dr. Hans Janka

Hammersbecker Straße 228

28755 Bremen

Anlage Janka

Zu 5.3.7.1:
Sowie zu 6 Diskussion

1.)

Hinsichtlich der Diabetesmanifestation und Blutzucker-erhöhenden Wirkung von Antihypertensiva sollte die neueste Lancet-Publikation aufgenommen werden:

Elliott WJ, Meyer PM: Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet 2007; 369:201-207

Nach dieser neuen statistische Methode der Netzwerk-Metaanalyse ist die Assoziation von antihypertensiven Medikamenten mit dem Neuauftreten eines Diabetes am niedrigsten für ARB und ACE-Hemmer, gefolgt von CCB und Plazebo, β -Blocker und Diuretika in dieser Reihenfolge. Die Netzwerk-Metaanalyse erlaubt eine robuste Aussage über den Stoffwechseleinfluss verschiedener Antihypertensiva. Der diabetogene Effekt der Diuretika wurde klar herausgearbeitet. Damit hat diese Arbeit eine zentrale Rolle in der Diskussion über Stoffwechseleffekte der Antihypertensiva.

2.) Im IQWiG-Bericht heißt es:

Aus den Studien, die in diesem Bericht zur Beantwortung der gegebenen Fragestellung herangezogen wurden, kann jedoch keine Aussage hinsichtlich möglicher Präferenzen für eine Mono- oder Kombinationstherapie als Therapie der ersten Wahl abgeleitet werden.

Diese Aussage ist jedoch für den praktisch tätigen Arzt unbefriedigend, weil die Mehrzahl der Patienten mit Hypertonie mit einer Kombination von Antihypertensiva behandelt werden. Die meisten großen Fachgesellschaften, z.B. die Europäische Gesellschaft für Hypertonie (ESH) und Kardiologie (ESC), sowie die Deutsche Hochdruckliga empfehlen für die Anfangsbehandlung auch die initiale, niedrig-dosierte Kombinationsbehandlung. Durch additive blutdrucksenkende Effekte kommt es zu Dosisreduktion der Einzelsubstanzen und dadurch zur Reduktion der Nebenwirkungen.

Es sei auch darauf hingewiesen, dass in den Mehrzahl der Studien bereits nach kurzer Zeit die Therapie mit einer Kombination von Antihypertensiva erfolgte. Die Vorteile einer Substanz gegenüber anderen Substanzen über die gesamte Studiendauer ist deshalb in der Regel gar nicht möglich.

Hinsichtlich der Stoffwechseleffekte einer Kombination sollte auch eine randomisierte, doppel-blinde Studie erwähnt werden, die den Einfluss der Kombination von älteren Antihypertensiva (Diuretika und Betablocker) versus ACE-Hemmer und CCB untersuchten.

Holzgreve H, Nakov R, Beck K, Janka HU: Antihypertensive therapy with Verapamil SR plus trandolapril versus atenolol plus chlorthalidone on glyceimic control Am J Hypertens 2003;16:381-386

In der Beobachtungszeit von 20 Wochen stieg der HbA1c-Wert unter den älteren Antihypertensiva von 7,8% auf 8,6% an, während er bei den neueren Substanzen unverändert blieb. D.h. der diabetogene Effekt der Kombination von Betablockern und Diuretika ist offensichtlich größer als erwartet. Das sollte in dem IQWiG-Bericht auch warnend angesprochen werden.

Der mögliche Hinweis, dass diese Studie die geforderte Größe oder Länge für den IQWiG-Bericht nicht erfüllt, kann nicht gelten, wenn es für diesen Aspekt der Kombination von Antihypertensiva keine größeren und längeren vergleichbaren Studien gibt.

3) In der Diskussion (6) heißt es

Ergebnisse dieser Post-hoc- Auswertung zur Gruppe jener Patienten, die im Verlauf der ALLHAT-Studie einen Diabetes mellitus entwickelten, zeigen, dass diese Patientengruppe im Vergleich zu Probanden, bei denen keine Neumanifestation auftrat, insgesamt für den Endpunkt koronare Herzerkrankung eine statistisch signifikante Zunahme des Risikos hat (HR: 1.64; 95 %-KI [1,15; 2,33]).

Bei aller Diskussion um Untergruppen und Trends und Nicht-Signifikanz ist es doch eine klare Aussage: Das Auftreten eines Diabetes ist eine absolut unerwünschte Nebenwirkung. Bei allen Bemühungen, die Diabetes-Epidemie einzugrenzen, sollte eine medikamentöse Diabetesmanifestation vermieden werden. Da Diuretika die höchste diabetogene Potenz besitzen, kann es doch schwerlich sinnvoll sein, eine hoch-dosierte Diuretika-Therapie als first-line- drug zu empfehlen. Die von den Autoren immer wieder zitierten ALLHAT- Daten zeigen doch, dass erhöhter Blutzucker und die Diagnose Diabetes bereits in den beobachteten 4 Jahren ungünstig sind. Herz-Kreislauf-Komplikationen entwickeln sich nach UKPDS in der Regel deutlicher nach einer längeren Diabetesdauer. Nach allen Risiko-Tabellen springt der hypertensive Patient mit der Manifestation eines Diabetes in eine kardiovaskuläre Hochrisikogruppe.

Für die Krankenkassen bedeutet jede Neumanifestation eines Diabetes eine massive Kostensteigerung, d.h. der Patient muss in das disease management Programm aufgenommen werden, er muss geschult werden, einmal im Jahr zum Augenarzt geschickt und benötigt eine umfangreiche Komplikationsdiagnostik. Aus Gründen der „Wirtschaftlichkeit“ kann eine Krankenkasse ein solches Medikament wie ein Diuretikum, das eine erhöhte Zahl dieser kostenträchtigen Patienten beschert, unmöglich favorisieren.

Ein ACE-Hemmer, wenn nötig kombiniert mit niedrig dosiertem Diuretikum, ist aus dieser Sicht einfach die bessere Empfehlung!

4) zu Einschlussgrund E1: Keine Patienten mit dauerhafter Erhöhung der Blutdruckwerte (S. 208)

Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med 2004; 351(19): 1941-1951.

„The multicenter double-blind, randomized Bergamo Nephrologic Diabetes Complications Trial (BENEDICT) was designed to assess whether angiotensin-converting-enzyme inhibitors and calcium-channel blockers, alone or in combination, prevent microalbuminuria in subjects with hypertension, type 2 diabetes mellitus, and normal urinary albumin excretion.“

Der Ausschluss dieser wichtigen Studie erscheint nicht sinnvoll, weil darin ein bedeutender Aspekt der diabetologischen Betreuung (Mikroalbuminurie) angesprochen wurde. Die Blutdruckwerte (s.u.) lagen im Schnitt im deutlich hypertensiven Bereich und waren eindeutig höher als beispielsweise in der ALLHAT-Studie (146/84 mmHg)

Baseline-Blutdruckwerte der BENEDICT-Studie:

Characteristic	Trandolapril (N=301)	Verapamil (N=303)	Verapamil plus Trandolapril (N=300)	Placebo (N=300)
Systolic	150.8±14.8	150.1±13.1	150.5±13.3	151.9±15.4
Diastolic	87.4±7.7	87.5±7.2	87.3±8.1	87.7±7.6

4.3.4 Alfred Müller

Adresse:

Alfred Müller

Hermine-Bland-Straße 9

81545 München

Stellungnahme zum Vorbericht „Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie“, Auftragsnummer A05-09

Dipl.-Kfm. Alfred Müller, Hermine-Bland-Str. 9, 81545 München

Hintergrund

Am 21.02.2007 wurde der Vorbericht zu „Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie“, Auftrag A05/09, vom Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) veröffentlicht. Darin kommt das IQWiG zu dem Schluss, dass Diuretika die Mittel erster Wahl zur antihypertensiven Therapie wären. Das für diese Wirkstoffgruppe bekannte erhöhte Risiko für das Auftreten von Diabetes mellitus wird dabei vom IQWiG im Rahmen seines Vorberichts nur peripher tangiert und als klinisch irrelevant bewertet.

Die hier vorliegende Stellungnahme kritisiert die Nichtberücksichtigung des Diabetes-Risikos bei der Bewertung der Antihypertensiva durch den Vorbericht. Sie verdeutlicht das Ausmaß an zusätzlichen therapieinduzierten Diabetikern, mit dem bei der Umsetzung der Empfehlungen des IQWiG zu rechnen ist.

Methoden

Die Analyse beruht auf einem Markov-Modell.

Zufallsknoten im Modell sind

- Geschlecht (männlich, weiblich)
- Behandlung (ja/nein)
- Wirkstoffgruppe (Diuretika, Calcium-Antagonisten, Betablocker, Antisymphotonika, Alpharezeptorenblocker, ACE-Hemmer, AT1-Rezeptor-Antagonisten)
- „new onset of diabetes“

Den Zufallsknoten liegen folgende Verteilungsannahmen zugrunde:

- Geschlecht: Ergebnis der Alterspyramide aus den Angaben des Statistischen Bundesamtes 2003. Die Verteilung variiert demnach je nach Eingabe der Zielpopulation (z.B. für ältere Patienten ist der Anteil der weiblichen Bevölkerung größer als für jüngere Patienten)
- Behandlung: Nach einer Faustregel der WHO werden etwa 50% der Hypertoniker behandelt (siehe auch Abschnitt Datengrundlage). Für die Simulation wird eine Rechteckverteilung (Gleichverteilung) von 40% bis 60% angenommen.
- Wirkstoffgruppe: Die Verteilung der Wirkstoffgruppen wurde anhand der Angaben des AVR 2005 auf Basis der DDD respektive aus dem aus dem BNK Snapshot Register ermittelt. Für Details siehe Abschnitt Datengrundlage
- „new onset of diabetes“: Die Datenquellen sind dem Abschnitt Datengrundlage zu entnehmen. Aus diesen Angaben ergab sich für die Verteilungsannahme des Basisrisikos für den „onset of new diabetes“ unter Diuretika eine rechtsschiefe Dreiecksverteilung mit Minimum $p=0,045$ (ALLHAT); Maximum $p=0,075$ (SHEP); Zentrum $p=0,055$.
Die log odds ratios der Risiken für die einzelnen Wirkstoffgruppen im Vergleich zu Diuretika, sowie deren Streumaß sind Elliott/Meyer entnommen. Die log odds gehen für die Simulation als normalverteilte Größen ein.

Zudem liegt dem Modell noch ein Entscheidungsknoten zugrunde, der definiert, wie hoch der Anteil der Patienten ist, die aufgrund der „Empfehlungen“ des IQWiG auf Diuretika eingestellt werden. Hier wurden zwei Szenarien berechnet: choice=100% und choice=70%.

Das Modell wurde unter der Software „Crystal Ball V7.2 “ erstellt. Es ist von Excel unterstützt und kann damit gelesen werden, die Simulationen lassen sich nur mit Unterstützung von „Crystal Ball V7.2 “ durchführen. Um das Modell zu variieren, können die mit Kommentar versehenen Annahmen (grün), sowie die gelb markierten Felder mit Informationen aus anderen Quellen variiert werden.

Datengrundlage

Zielpopulation

Trotz der sehr günstigen Voraussetzungen im Hinblick auf Diagnose und Therapie bleibt die Versorgung der Hypertoniker in der Bevölkerung bisher weit hinter den Möglichkeiten und Erwartungen zurück. Die zwischen 1984/85 und 1994/95 durchgeführten Untersuchungen des MONICA Augsburg Projektes an repräsentativen Stichproben der Augsburger Wohnbevölkerung zeigen dies sehr deutlich (1).

Diese hochgradig standardisierten Studien ergaben, dass sich die Prävalenz der Hypertonie in der Bevölkerung seit Mitte der 80er Jahre nicht verringert hat. Der Anteil mit Blutdruckwerten im normalen Bereich (< 130/85 mm Hg) betrug bei Männern weniger als 40%, bei Frauen unter 60% (Altersbereich 25 bis 74 Jahre). Ab dem 50. Lebensjahr ist fast jeder Zweite in der Bevölkerung hyperten. Eine Faustregel der WHO besagt dabei, dass nur etwa die Hälfte dieser hypertonen Patienten behandelt werden, davon wiederum nur die Hälfte auch adäquat im Sinne einer Einstellung des Blutdrucks in den normotonen Bereich. Für eine Hochrechnung der antihypertensiv behandelten Patienten kann daher von ca. einem Viertel (25%) der deutschen Bevölkerung über 50 Jahren ausgegangen werden.

Patienten mit Monotherapie

Der Vorbericht des IQWiG geht davon aus, dass etwa die Hälfte der Patienten mit Monotherapie behandelt wird. Diese Aussage beruht in erster Linie auf den Ergebnissen der ALLHAT-Studie, die im Amerikanischen Kontext durchgeführt wurde. In Deutschland wurde Monotherapie in den 90-er Jahren des letzten Jahrtausends durchgeführt. Neuere Untersuchungen zeigen, dass über 70% der Hypertoniker mit einer Kombinationstherapie behandelt werden, wobei häufig im klinischen Alltag auch schon mit einer Kombinationstherapie mehrerer niedrig dosierter Wirkstoffgruppen begonnen wird. Nach Auswertungen des BNK Snapshot Registers des Bundesverbandes Niedergelassener Kardiologen (BNK) besteht die antihypertensive Medikation am häufigsten aus einer Zweierkombination (31,7%), gefolgt von einer Dreierkombination (27,6%) und Monotherapie (24,1%). Diese Ergebnisse bestätigen die Aussagen anderer Autoren.

Behandlungsstrategie

Die Verteilung der Patienten auf die Behandlungsstrategie wurde in den verschiedenen Modellen zwei verschiedenen Quellen entnommen:

- 1) Der Arzneimittel-Verordnungsreport (AVR) 2005 gibt Daten über die Verschreibungszahlen der Verschiedenen Wirkstoffe in Deutschland (3). Diese Verteilung wurde auf die antihypertensiv behandelten Patienten übertragen. Dieses Modell berücksichtigt nicht, dass hier auch die Verordnung von Kombinationstherapien erfasst wird, Mehrfachnennungen verschiedener Wirkstoffe pro Patient also möglich und auch sehr wahrscheinlich sind. Die Ergebnisse dieses Modells werden durch diese Annahme den Anteil der Patienten mit Entwicklung eines Diabetes folglich unterschätzen, sind also konservativ.
- 2) Derzeit noch nicht publizierte Daten aus dem BNK Snapshot Register, vorgestellt auf der Hypertonie 2006 in München von Herrn Professor Silber (2), beschreiben

die Verordnungshäufigkeit der verschiedenen Antihypertensiva zur Monotherapie. Demnach ist die Verteilung auf die Patienten:

- BetaBlocker 43,7%
- ACE-Hemmer 26,3%
- AT1-Rezeptorblocker 13,9%
- Calciumantagonist 19,3%
- Diuretikum 3,9%

Da sich diese Zahlen auf die Monotherapie der hypertonen Patienten beziehen, beschreiben die Ergebnisse auf Basis dieses Modells die Anzahl der Patienten mit Entwicklung eines Diabetes realistisch.

Ein Geschlechterunterschied in der Verschreibungshäufigkeit der einzelnen Wirkstoffe, wie er in der Untersuchung des BNK Snapshot Registers beobachtet wurde, konnten andere Untersuchungen nicht verifizieren, sodass dies im Rahmen des Modells nicht weiter beachtet wurde.

Risk of onset of new diabetes

In einer kürzlich publizierten Network Meta Analyse (4) wurde quantitativ bestätigt, was in Fachkreisen schon längst bekannt ist: Das erhöhte Risiko eines „onset of new diabetes“ unter Diuretika. Die methodischen Nachteile einer solchen Network Meta Analysis sind sowohl den Autoren des Artikels als auch dem Autor dieser Stellungnahme bekannt. Dennoch scheint dies bei derzeitiger Studienlage die einzige Möglichkeit zu sein, Aussagen über den Vergleich der Risiken für Diabetes zu treffen, solange nicht für alle Wirkstoffgruppenvergleiche entsprechende Studien vorliegen. Die Autoren der Network Meta Analysis kommen dabei zu folgenden Odds Ratios (im Verhältnis zu Diuretika)

	<i>odds ratio</i>	<i>95%-Konfidenzintervall</i>	
	<i>vs. Diuretika</i>		
Calcium-Antagonisten	0,75	0,62	0,90
Betablocker	0,90	0,75	1,09
ACE-Hemmer	0,67	0,56	0,80
AT1-Rezeptor-Antagonisten	0,57	0,46	0,72

Diese Odds Ratios beschreiben das Verhältnis der einzelnen Wirkstoffe zu Diuretika. Für die Simulation weiter erforderlich ist die Angabe des „Basisrisikos“ unter Diuretika. Dieses Risiko wurde den der Network Meta Analysis zugrunde liegenden Studien entnommen. Die Risiken unter den anderen Wirkstoffen errechnen sich aus dem Basisrisiko und den Odds Ratios aus (4).

Ergebnisse

1. Konservativer Ansatz

Für diesen Ansatz ist die Absolutzahl der durch die Umstellung auf Diuretika induzierten Diabetiker aus den oben genannten Gründen nicht zitierbar. Vielmehr ist aber die Rate der Patienten aussagekräftig, wie viele neue Diabetiker durch die Umstellung erzeugt werden. Für das moderate Szenario, in dem lediglich 70% der Patienten umgestellt werden, beträgt die Rate 18%. Das bedeutet, dass neben dem bekannten Risiko einer Entwicklung eines Diabetes als Hypertoniker und den damit verbundenen Zahlen noch weitere 18% der Hypertoniker hinzukommen, die nach der Umstellung einen Diabetes entwickeln, den sie unter ihrer bisherigen Therapie nicht entwickelt hätten. Bei bekannten Kosten für die Behandlung eines Diabetes und der bekannt hohen Prävalenz in der Bevölkerung ist dies sozioökonomisch sicherlich nicht zu unterschätzen.

Im Maximalszenario, in dem alle Patienten auf Diuretika umgestellt werden, erhöht sich dieser Anteil auf 24%.

2. Realistischer Ansatz

Wie bereits oben dargelegt, stehen (nicht publizierte) Daten zur Verfügung, die detaillierte Angaben zum Einsatz von Antihypertensiva in der Monotherapie geben. In dem hier dargestellten Ansatz wird auf diese Daten zurückgegriffen.

Da hier die Absolutzahlen der Patienten mit Monotherapie simuliert werden können, sind neben den relativen Angaben auch Angaben zu den Absolutzahlen für zusätzliche Patienten mit Diabetesentwicklung valide.

Die Rate der Patienten, die aufgrund der Umstellung ihrer Monotherapie auf Diuretika einen Diabetes entwickeln, den sie unter der alten Therapie nicht entwickelt hätten, beträgt

- 18% bei Umstellung von 70% der Patienten und
- 26% bei Umstellung aller mit Monotherapie therapierten Patienten.

Damit wird zwar bestätigt, dass der vorab gewählte Ansatz eher konservativ war, es wird aber auch deutlich dass die Aussagen aufgrund der verschiedenen Datenquellen konsistent sind und keine gravierenden Unterschiede aufzeigen.

In Absolutzahlen bedeutet das, dass in einem Zeitraum von ca. 4 Jahren durch die Umstellung auf Diuretika ca. **36.000 (SD 9.000)** Patienten mehr einen Diabetes entwickeln werden. Der Studienzeitraum der einzelnen Studien, denen die Risikobewertung der einzelnen Wirkstoffe zugrunde liegt, ist dabei in Angesicht der Tatsache, dass die Patienten die Antihypertensiva über mehrere Jahrzehnte hinweg einnehmen müssen, noch zu gering. Der hier modellierte Unterschied dürfte sich in epidemiologischen Studien also als noch viel größer herausstellen.

Nur der Vollständigkeit halber sei an dieser Stelle noch das Ergebnis der Modellierung erwähnt, wenn alle mit Monotherapie behandelten Patienten auf Diuretika umgestellt werden. Dadurch „züchtet“ man sich zusätzliche **52.000** Diabetiker (**SD 14.000**). Dies kann nicht im Sinne der Selbstverwaltung sein.

Fazit

Je nach Modellierungsansatz werden 18% bis 26% der antihypertensiv behandelten Patienten durch die Umstellung auf Diuretika zum Diabetiker, was sie ohne die Umstellung nicht geworden wären.

In Absolutzahlen bedeutet dies eine Zunahme von 36.000 bis 52.000 Diabetikern in einem 5-Jahres-Zeitraum.

Die volkswirtschaftlichen Konsequenzen einer solchen Entscheidung sind nicht abzusehen.

Der Autor dieser Stellungnahme fordert daher das IQWiG auf, „onset of diabetes“ nicht als irrelevantes unerwünschtes Ereignis, sondern klinisch wie ökonomisch ernst zu nehmen und auch entsprechend im Bericht zu würdigen.

Referenzen

- (1) Gasse C, Stieber J, Doring A, Keil U, Hense HW: Population trends in antihypertensive drug use: results from the MONICA Augsburg Project 1984 to 1995. *J Clin Epidemiol* 52:695-703, 1999
- (2) Kongresszeitschrift des Kongresses Hypertonie 2006 in München, abrufbar unter http://www.medreports.de/medpdf06/mreport51_06.pdf
Beitrag auf der DGK-Frühjahrstagung 2007; Veröffentlichung in Kürze unter:
Silber S, Gross F, Glowatzki M, Richartz B, Schmieder RE: Unterversorgung von Patienten mit arterieller Hypertonie in Deutschland. Ergebnis des BNK-Snapshot-Registers an 7302 Patienten. *Clinical Research in Cardiology*, vol. 96, Suppl. 1 (2007)
- (3) Schwabe U.; Paffrath D. (Hrsg.): *Arzneiverordnungs-Report 2005*, Springer Medizin Verlag Heidelberg 2006, Kap. 15, S. 413
- (4) William J Elliott, Peter M Meyer. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201-07

4.3.5 PD Dr. med. Dieter Paar

Adresse:

PD Dr. med. Dieter Paar
Arzt für Innere Medizin – ephologie
Spezielle Internistische Intensivmedizin
Zum Wingertsberg 3a
53125 Bonn

**Priv.-Doz. Dr. med. W. Dieter Paar
Arzt für Innere Medizin-Nephrologie
Spezielle Internistische Intensivmedizin
Zum Wingertsberg 3a
53125 Bonn**

Stellungnahme zum Vorbericht A05-09

1. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

Der Ausschluss der ASCOT Studie (6) folgt dem Berichtsplan und wird mit dem „unterschiedlichen Eskalationsschema“ der beiden Behandlungsgruppen begründet. Die ASCOT Studie liefert aber wichtige Evidenz für den Einsatz moderner Antihypertensiva wie Calciumantagonisten und ACE-Hemmern im Vergleich zu älteren Substanzen. Im NICE Bericht führt die Berücksichtigung der Studie zur Überlegenheit von Calciumantagonisten im Vergleich zu Betablockern. Die Berücksichtigung der ASCOT Studie erscheint daher geboten.

2. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien

Der vorliegende Bericht kommt zu der Schlussfolgerung, dass Diuretika die Antihypertensiva der ersten Wahl sind, da sie bei keinem der gewählten Endpunkte eine Unterlegenheit gegenüber einer anderen Substanzklasse zeigen. Jedoch wird die diabetogene Potenz der Diuretika angesprochen, deskriptiv diskutiert, nicht aber als Makel der Diuretika deklariert. Die Einschätzung teile ich nicht.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass der Vorbericht die diabetogene Potenz von Diuretika (und Betablockern) nicht verleugnet. Diese Einschätzung wurde erst kürzlich durch eine Metaanalyse (Elliott und Meyer (7)) bestätigt. Die Diabetes Entwicklung wird aber als Begleitphänomen dargestellt, dass nicht mit kardiovaskulären Endpunkten verknüpft ist. Die Frage der kardiovaskulären Auswirkungen des Diabetes unter Diuretika mit dem Wort „Kampagnen“ (wie im Vorbericht geschehen) ist unsachlich und in der Bewertung nicht zweckdienlich.

Als Grundlage für die Argumentation dient im Vorbericht ausschließlich der im November 2006 erschienene Bericht der ALLHAT Gruppe zur fehlenden kardiovaskulären Bedeutung der Diabetogenität von Diuretika (3). Folgende Ergebnisse wurden in dieser Arbeit berichtet. Es kam in ALLHAT zu einem Anstieg der Nüchtern glukose nach 2 Jahren Studiendauer und zu einem gehäuften Neuauftreten von Diabetes im Studienverlauf in allen 3 Behandlungsgruppen. Es gab keinen Zusammenhang zwischen erhöhter Nüchtern glukose bzw. neu aufgetretenem Diabetes nach 2 Jahren Studiendauer und den kardiovaskulären Endpunkten Schlaganfall, kardiovaskuläre Erkrankungen insgesamt (CVD), Gesamt mortalität oder terminale Niereninsuffizienz nach 5 Jahren Studiendauer (3 Jahre Beobachtung). Neu aufgetretener Diabetes nach 2 Jahren führte nach 5 Jahren zu häufigeren CHD Ereignissen (risk ratio 1,64; p=0,06) in der Gesamtstudie, in den einzelnen Behandlungsgruppen war

dieser Unterschied aber nicht signifikant (weder für Chlortalidon [risk ratio 1,46; p=0,14], Amlodipin oder Lisinopril).

In der Arbeit von Barzilay wird das Ergebnis folgendermaßen diskutiert: „*Finally, our findings cannot be extrapolated beyond 5 years. Change in FG level and incident DM were evaluated at 2 years; after that, the average duration of follow-up for the analyses was about 3 years. The effects of hyperglycemia on atherosclerosis progression may occur over many decades. For example, data from the Diabetes Control and Complications Trial (13) of type 1 DM suggest that effects of elevated glucose levels on atherosclerosis, as measured by carotid intima-media thickness, occur after 10 years. Increase in glucose levels associated with such change was greater in that study, and participants had established DM (compared with our participants, who developed new-onset DM). ... Another HTN study (16) reported a nearly 3-fold increase in CVD events with new-onset DM compared with not developing DM, but this study was based on a small number of events (n=63) in patients who were taking combinations of medications. Whereas it found that new-onset DM was associated with increased CHD risk (similar to what we found), it did not find an independent association of diuretic administration with subsequent CHD events (again similar to our findings). A long-term follow-up study of the ALLHAT participants who developed DM while taking diuretics is planned.*”

Diese validen Diskussionspunkte werden im Vorbericht nicht gewürdigt. Aus der fehlenden Signifikanz für die Behandlungsgruppen und der Signifikanz für die Gesamtkohorte ergibt sich, dass die Studie zur Beantwortung der Frage ungeeignet war. Alleine die sehr niedrige Patientenzahl (Chlortalidon n= 298, Amlodipin n=133, Lisinopril n= 103) verbunden mit der zu kurzen Studiendauer erlaubt keine Schlussfolgerung aus der Barzilay Studie, die zur einer Bescheinigung der Unbedenklichkeit von Diuretika verwendet werden kann.

Die grundsätzliche Kritik an der ALLHAT Studie braucht an dieser Stelle sicher nicht repetiert zu werden. Sie ist sogar in den einschlägigen Leitlinien aufgeführt und beinhaltet eine fehlende Vergleichbarkeit der Blutdrucksenkung, den Ausschluss von klinische sinnvollen Medikamentenkombinationen und das Fehlen einer systematischen Endpunktanalyse (1,2).

In der Diskussion um die kardiovaskuläre Neutralität der Diuretika zitiert der Vorbericht zwei Studien mit erheblichen Designmängeln die für einen Zusammenhang von Diuretika Einsatz mit kardiovaskulären Endpunkten sprechen (16,17) und 4 Publikationen dagegen (10-12,14). Eine Studie zum Zusammenhang von Diabetes Entwicklung und CHD (und z.B. nicht für CVD) der Framingham Kohorte zitiert er nicht (8). In dieser Arbeit wurde gezeigt, dass mit zunehmender Diabetes Dauer das Risiko für CHD ansteigt und zwar in 10 Jahres Intervallen mit dem Faktor 1,38 (95%CI 0,99 – 1,92). Das Risiko für Tod aufgrund von CHD steigt im gleichen Zeitraum um den Faktor 1,86 (95% CI 1,17 – 2,93). Diese Ergebnisse wurden in einer Kohorte von 588 Personen mit einem mittleren Alter von 58 ± 9 Jahren in Framingham erhoben. Im Mittel steigt also das CHD Todesrisiko in 10 Jahresintervallen um 86%. In dieser Annahme wird die Studie von weiteren Studien unterstützt (4,5,9,15).

Table 3—Risk of events in each 10-year increase in albuminuria in patients

Outcome	Events (n)	Crude		Age and sex adjusted		Multivariable adjusted	
		HR	95% CI	HR	95% CI	HR	95% CI
CVD	183	1.23	0.98–1.54	1.13	0.91–1.41	1.25	0.98–1.57
CHD	86	1.33	0.96–1.84	1.22	0.89–1.67	1.30	0.96–1.74
CVD death	57	1.50*	1.07–2.11	1.30	0.89–1.90	1.44	0.97–2.11
CHD death	36	1.83*	1.19–2.83	1.72*	1.04–2.82	1.86*	1.17–2.96
All-cause mortality	125	1.21	0.91–1.60	1.06	0.80–1.39	1.09	0.84–1.40
Non-CVD mortality	70	0.98	0.67–1.43	0.87	0.59–1.30	0.87	0.58–1.31

*Multivariable adjustment includes age, sex, systolic blood pressure, hypertension treatment, total cholesterol, HDL cholesterol, use, and albuminuria. HR, hazard ratio; CI, confidence interval.

Diese Arbeit unterstützt die Vermutung, dass die Beobachtungsdauer in der ALLHAT Studie (Diabetes Neudiagnose nach 2 Jahren Laufzeit, Endpunktbewertung nach 5 Jahren, Δ 3 Jahre) für die Beantwortung der an sie gestellten Frage zu kurz war. Die Patientenzahl in der Framingham Kohorte (n=588) ist etwas höher als in der ALLHAT Kohorte (n=534), vor allem aber die Nachbeobachtung deutlich länger (ALLHAT 3 Jahre vs. Framingham 12 Jahre). Aussagen zur kardiovaskulären Bedeutung lassen sich von der Richtung her aus ALLHAT ableiten (und die Richtung zeigt auf CHD) – den Nachweis einer fehlenden Wirkung auf kardiovaskuläre Endpunkte erbringt er aber nicht.

3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung

Siehe oben

4. Zusammenfassung und Fazit

Nach meiner Ansicht wird die Bewertung der Diabetes Entwicklung unter der Behandlung mit Diuretika nicht mit der notwendigen Konsequenz und Systematik durchgeführt. Wichtige Studien und Aspekte in der Bewertung der Substanzklasse werden unzureichend angesprochen, systematische Analysen zur Diabetesentwicklung nicht präsentiert sondern nur narrativ erläutert. Dieses Vorgehen wird aber der potentiellen Bedeutung der Diabetesentwicklung unter Diuretika nicht gerecht. Alleine unter diesem Aspekt muss dem Vorbericht ein schwerwiegender Mangel attestiert werden. In der Schlussfolgerung von der Nichtunterlegenheit der Diuretika in wichtigen Endpunkten zu sprechen ist daher grob fahrlässig und i.S. einer evidenzbasierten Patientenversorgung keinesfalls akzeptabel! Der Vorbericht bedarf einer eingehenden wissenschaftlichen Erörterung und einer umfangreichen Revision.

Bonn, den 18.3.2007



Priv.-Doz. Dr. med. W. Dieter Paar

14. Qiao Q, Jousilahti P, Eriksson J, Tuomilehto J. Predictive properties of impaired glucose tolerance for cardiovascular risk are not explained by the development of overt diabetes during follow-up. *Diabetes Care* 2003; 26: 2910-4.
15. Sievers ML, Nelson RG, Knowler WC, Bennett PH. Impact of NIDDM on mortality and causes of death in Pima Indians. *Diabetes Care* 1992; 15: 1541-9.
16. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004; 43: 963-9.
17. Warram JH, Laffel LM, Valsania P, Christlieb AR, Krolewski AS. Excess mortality associated with diuretic therapy in diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1350-6.

Die Übersendung der im Vorbericht nicht genannten Literatur erfolgt fristgerecht per E-mail als pdf an:

berichte@iqwig.de

5. Literatur

1. 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: 1967-75.
2. 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: 2981-97.
3. Barzilay JI, Davis BR, Cutler JA, et al. Fasting glucose levels and incident diabetes mellitus in older nondiabetic adults randomized to receive 3 different classes of antihypertensive treatment: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2006; 166: 2191-201.
4. Brun E, Nelson RG, Bennett PH, et al. Diabetes duration and cause-specific mortality in the Verona Diabetes Study. *Diabetes Care* 2000; 23: 1119-23.
5. Cho E, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. The impact of diabetes mellitus and prior myocardial infarction on mortality from all causes and from coronary heart disease in men. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40: 954-60.
6. Dahlof B, Sever PS, Poulter NR, et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366: 895-906.
7. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201-7.
8. Fox CS, Sullivan L, D'Agostino RB, Sr., Wilson PW. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: the Framingham Heart Study. *Diabetes Care* 2004; 27: 704-8.
9. Hu FB, Stampfer MJ, Solomon CG, et al. The impact of diabetes mellitus on mortality from all causes and coronary heart disease in women: 20 years of follow-up. *Arch Intern Med* 2001; 161: 1717-23.
10. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel SL, Davis BR. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005; 95: 29-35.
11. McInnes GT, Yeo WW, Ramsay LE, Moser M. Cardiotoxicity and diuretics: much speculation--little substance. *J Hypertens* 1992; 10: 317-35.
12. Moser M. Why are physicians not prescribing diuretics more frequently in the management of hypertension? *Jama* 1998; 279: 1813-6.
13. Nathan DM, Lachin J, Cleary P, et al. Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2003; 348: 2294-303.

4.3.6 Prof. Dr. H-M. Steffen
Prof. Dr. med. R. Griebenow
Prof. Dr. W. Lehmacher

Adresse:

Prof. Dr. med. Hans-Michael Steffen
Arzt für Innere Medizin – Gastroenterologe und Kardiologe
ESH Clinical Hypertension Spezialist
DHL Hypertensiologe
Klinikum der Universität zu Köln
50924 Köln

Prof. Dr. med. Reinhard Griebenow
Arzt für Innere Medizin-Kardiologie
Klinikum der Universität zu Köln
Klinikum Köln Merheim
Ostmerheimer Str. 200
51109 Köln

Prof. Dr. Walter Lehmacher
Universität zu Köln
Institut für Med. Statistik, Informatik & Epidemiologie
Kerpener Str. 62
50931 Köln

**Stellungnahme zum Vorbericht A05-09 des IQWiG
„Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver
Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller
Hypertonie“**

1. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten relevanten Studien:

Siehe A) 1., A) 3. und B) 1.

2. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien

Bei Betrachtung der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Untersuchungen fällt zunächst eine erheblich variierende Gesamtsterblichkeit zwischen den einzelnen Studien auf. Beim Vergleich der Studien ALLHAT und INSIGHT imponiert darüber hinaus eine um den Faktor 10 – 12 höhere Herzinsuffizienzrate unter Therapie mit Diuretikum oder Calciumantagonist, die im übrigen im Gegensatz zur überwiegenden Mehrzahl der publizierten Studien über der Schlaganfallrate liegt, und zwar in allen drei Behandlungsarmen der ALLHAT-Studie. Zusammengenommen ergeben sich also Hinweise auf offensichtlich sehr unterschiedliche kardiovaskuläre Risiken in den einzelnen Studien oder differierende Definition und/oder Erfassung der kardiovaskulären Endpunkte. Die in der vorläufigen Nutzenbewertung beschriebenen Unterschiede in den Ereignisraten der schweren kardiovaskulären Komplikationen, insbesondere „Gesamtrate der Herzinsuffizienz“, und der sonstigen unerwünschten Arzneimittelwirkungen, insbesondere „Diabetesmanifestation“, bedürfen einer weitergehenden Kommentierung.

A) Herzinsuffizienz

1. Auch wenn die Ergebnisse kaum abweichen würden, sollten aus formalen Gründen die Studien MIDAS und SHELL nicht in die Meta-Analyse aufgenommen werden, da in den zugehörigen Publikationen keine Definitionen des Endpunktes „Herzinsuffizienz“ gefunden werden.
2. Auf die ungewöhnlich hohe Herzinsuffizienz-Inzidenz in der ALLHAT-Studie wurde schon hingewiesen. Das schnelle Auseinanderweichen der Ereignisrate in dieser Studie - praktisch beginnend mit dem Zeitpunkt der ohne Auswaschphase begonnenen Studienmedikation – legt als eine mögliche Erklärung den Verdacht nahe, dass hier die „hospitalisierte oder behandelte symptomatische Herzinsuffizienz und/oder bekannte linksventrikuläre Ejektionsfraktion < 35 %“ nicht wie im Protokoll vorgesehen ausreichend zuverlässig zum Ausschluss entsprechender Teilnehmer aus der Studie führte.
3. Eine eigene, bislang nur als Abstract veröffentlichte Meta-Analyse (Review Manager 4.2 der Cochrane Collaboration, fixed effects Modell) umfasst die bis zum 31.12.2004 publizierten, auch placebo-kontrollierten Studien zum Einfluss von Diuretika, Betablocker, Calciumantagonisten, ACE-Hemmern und Sartanen auf den Endpunkt „Herzinsuffizienz“ (Steffen et al., DMW 2005; (Suppl. 5): S 155).

Im Vergleich zu Placebo kann für Calciumantagonisten (OR 0,70), 95 %-KI [0,57; 0,86]: $p = 0,0006$) und ACE-Hemmer/Sartane (OR 0,78, 95 %-KI [0,68; 0,85]: $p < 0,00001$) eine signifikante Abnahme der Herzinsuffizienzrate nachgewiesen werden. Im Vergleich zu Diuretika bestätigen sich die Ergebnisse des Vorberichtes A 05-09 sowohl für die Calciumantagonisten (OR 1,41, 95 %-KI [1,27; 1,56]; $p < 0,00001$) als auch die ACE-Hemmer (mit nur aus der ALLHAT-Studie verwertbaren Daten: OR

1,20, 95 %-KI [1,08; 1,33]: p = 0,0009). Für das Ereignis „tödliche Herzinsuffizienz“ lässt sich weder für Calciumantagonisten (OR 1,24, 95 %-KI [0,93; 1,64] noch ACE-Hemmer (OR 1,01, 95 %-KI [0,74; 1,36]) im Vergleich zu Diuretika ein signifikanter Unterschied feststellen, interessanterweise auch nicht in der placebo-kontrollierten SHEP-Studie (OR 1,05, 95 %-KI [0,52; 2,12]).

B) Diabetesmanifestation

1. Die kürzlich publizierte Network Meta-Analyse von Elliot und Meyer (Lancet 2007; 369: 201-207) belegt für den neu entdeckten Diabetes mellitus ein im Vergleich zu Placebo signifikant höheres Risiko unter Diuretika oder Betablockern, Stoffwechselneutralität für die Calciumantagonisten sowie die niedrigste Inzidenz unter einer Therapie mit ACE-Hemmern und noch etwas deutlicher Sartanen.
2. Die Dauer der Erkrankung ist ein potenter Risikofaktor für koronare Ereignisse beim Typ-2-Diabetiker (Hu et al, Arch Intern Med 2001; 161: 1717-1723 und Fox et al., Diabetes Care 2004; 27: 704-708). In der CODE-2 Studie betrug die mittlere Erkrankungsdauer bei deutschen Diabetikern mit makrovaskulären Komplikationen 8,4 Jahre (Libl et al, DMW 2001; 126: 585-589). Auch ausgeklügelte Post-hoc Analysen der ALLHAT-Studie kommen nicht an der Tatsache vorbei, dass die mittlere Studiendauer nur 4,9 Jahre betrug. Dagegen weist die Kohortenstudie von Verdecchia et al. (Hypertension 2004; 43: 967-969) mit einer Beobachtungsdauer bis zu 16 Jahren (Median 6 Jahre) ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko auf bei neu entdecktem Diabetes mellitus, für den sich der Nüchternblutzucker bei Studieneintritt und die antihypertensive Therapie mit Diuretika als unabhängige Prädiktoren erwiesen. Es ergeben sich damit zwar keine Beweise, aber doch mindestens Hinweise auf mögliche Schäden und zusätzliche Kosten unter diuretischer Therapie. Die Argumentation, dass in der ALLHAT-Studie bei Post-hoc Analysen keine Hinweise auf eine gesteigerte kardiovaskuläre Ereignisrate bei inzidentem Diabetes mellitus gefunden wurde, erscheint fragwürdig. Im Umkehrschluss ließe sich nämlich ebenso folgern, dass die beobachteten Unterschiede in der Herzinsuffizienz-Inzidenz irrelevant seien, da sie offenbar nicht zu einer gesteigerten Gesamtsterblichkeit geführt haben.
3. Bei Betrachtung der publizierten K-Spiegel in der ALLHAT-Studie fällt auf, dass im Chlorthalidon-Arm die Hypokaliämierate ($K^+ < 3,5$ mval) von 12,7 % im 2. auf 8,5 % im 4. Jahr abnimmt. Hier besteht der begründete Verdacht, dass eine nicht dokumentierte Kaliumsubstitution stattgefunden hat. In der INSIGHT-Studie wurde eine begleitende kaliumsparende Therapie mit Amilorid im Diuretikum-Arm durchgeführt. In beiden Studien liegt die Rate an neu entdecktem Diabetes mellitus unter dem jeweiligen Diuretikum über den Vergleichssubstanzen. Die Schlussfolgerung der Autoren des Vorberichts A 05-09, durch Kaliumsubstitution oder Gabe kaliumsparender Diuretika ließe sich ein Diabetes mellitus vermeiden, ist spekulativ und wird durch die vorliegenden Studien jedenfalls nicht gestützt.
4. Unter den für die Meta-Analyse zum Endpunkt „Herzinsuffizienz“ herangezogenen Studien mit einem Diuretika-Behandlungsarm liegen für ALLHAT und INSIGHT bei einer ausreichenden Zahl an beobachteten Ereignissen Daten für den inzidenten Diabetes mellitus vor. Es lassen sich daraus folgende numbers-needed-to-treat für das jeweilige Diuretikum und je einen Fall von neu entdecktem Diabetes mellitus bzw. verhinderter Herzinsuffizienz berechnen:

ALLHAT	Diuretikum versus ACE-Hemmer	29 bzw. 94
	Diuretikum versus Calciumantagonist	56 bzw. 48
INSIGHT	Diuretikum versus Calciumantagonist	63 bzw. 227

3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik:

Grundsätzlich ist die Diskussion um das „beste“ Antihypertensivum aus heutiger Sicht überholt und entspricht weder der Datenlage noch der klinischen Praxis, die auf einen hohen Anteil erforderlicher Kombinationstherapien hinweisen, jedenfalls dann, wenn die von allen Fachgesellschaften definierten Zielwerte tatsächlich erreicht werden sollen. Ebenso fehlt die differenzierende Betrachtung vorhandener Begleiterkrankungen, die als Auswahlkriterien für ein bestimmtes Antihypertensivum durchaus relevant werden können, z. B. ACE-Hemmer als leitlinien-konforme Basistherapie bei Herzinsuffizienz oder linksventrikulärer Dysfunktion nach Myokardinfarkt. Schließlich muss angesichts des gewählten methodischen Ansatzes auf eine Bewertung der aus Gründen der Compliance wünschenswerten Therapie mit sinnvollen fixen Kombinationspräparaten, z. B. ACE-Hemmer/Diuretika, verzichtet werden. Gerade dann, wenn Unterschiede in Hinsicht auf die Gesamtsterblichkeit nicht nachgewiesen werden können, muss die antihypertensiva-bedingte oder nicht verhinderte Morbidität für eine klinisch sinnvolle Nutzenbewertung zwingend berücksichtigt werden. Es ergeben sich ethische Probleme für den Verschreiber, wenn wider besseres Wissen ein neuer Diabetes mellitus, Vorhofflimmern oder eine erektile Dysfunktion billigend in Kauf genommen werden sollen.

Richtig ist, dass es keine oder eine nur geringe Evidenz für den überlegenen Zusatznutzen einer der analysierten fünf Wirkstoffklassen gibt, aber eben auch nicht für die generelle Überlegenheit der Diuretika. Es erscheint daher methodisch fragwürdig, Diuretika als „die Wirkstoffgruppe mit dem am besten belegten Nutzen für die Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit Hypertonie“ zu bezeichnen.

Prof. Dr. med. Hans-Michael Steffen
Arzt für Innere Medizin – Gastroenterologie und Kardiologie
ESH Clinical Hypertension Spezialist
DHL Hypertensiologe

Klinikum der Universität zu Köln
D-50924 Köln
Tel.: 0221-4787847
Fax: 0221-4786758
Email: Hans-Michael.Steffen@uk-koeln.de

Prof. Dr. med. Reinhard Griebenow
Arzt für Innere Medizin-Kardiologie
Klinikum der Universität zu Köln
Klinikum Köln Merheim
Ostmerheimer Str. 200
D-51109 Köln
Tel.: 0221-89073217
Fax: 0221-89073657
Email: zinsikc@kliniken-koeln.de

Prof. Dr. Walter Lehmacher
Universität zu Köln
Institut für Med. Statistik, Informatik & Epidemiologie
Kerpener Str. 62
D-50931 Köln
Tel.: 0221-4786500
Fax: 0221-4786520
Email: walter.lehmacher@medizin.uni-koeln.de

**5 Dokumentation der wissenschaftlichen, mündlichen Erörterung – Teilnehmerliste,
Tagesordnung und stenografisches Protokoll**

Teilnehmerliste

wissenschaftliche Erörterung zum Vorbericht A05-09:

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

am 05.06.2007 im SAS Radisson, Messe Kreisel 3, 50679 Köln
10-16 Uhr

Moderation: Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki

Teilnehmerliste:

Name	Organisationen, Unternehmen
Dr. Ralf Blanke	Bayer Vital GmbH
Prof. Dr. med. Gerd Glaeske	Universität Bremen
Dr. Dieter Götte	Novartis Pharma GmbH
Dr. med. Manfred Gogol	Krankenhaus Lindenbrunn
Prof. Dr. med. Hermann Haller	Med. Hochschule Hannover
Prof. Dr. Hans-Werner Hense	Universität Münster
Dr. Karl Horvath	Universität Graz
Prof. Dr. med. Joachim Hoyer	Universitätsklinikum Marburg
Dr. med. Reinhold Hübner	Takeda Pharma GmbH
Dr. Michael Krekler	Bristol-Myers Squibb GmbH & Co. KGaA
Dr. Karl Krobot	MSD SHARP & DOHME GMBH
Dr. Roger Limberg	BERLIN-CHEMIE AG
Hans-Jürgen Lomp	Boehringer Ingelheim Pharma & Co. KG
Prof. Dr. Arne Melander	Universität Stockholm
Dr. Julia Möbius	Solvay Arzneimittel GmbH
Prof. Dr. Ingrid Mühlhauser	Universität Hamburg
Dr. med. Ulrike Osowski	Merck Pharma GmbH
Dr. Andrea Pahor	AstraZeneca GmbH
Prof. Dr. med. Martin Paul	Humboldt-Universität Berlin

Prof. Dr. Karl Heinz Rahn	Universitätskliniken Münster
Dr. Ansgar Resch	Pfizer
Dr. Ludger Rosin	Sanofi-Aventis Deutschland GmbH
Prof. Dr. Lars C. Rump	Ruhr-Universität Bochum
Julia Schiffner-Rohe	VfA
Prof. Dr. med. Heribert Schunkert	Med. Klinik Lübeck
Prof. Dr. med. Ulrich Schwabe	Universität Heidelberg
Prof. Dr. Barbara Sickmüller	Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e.V.
PD Dr. Andrea Siebenhofer	Universität Graz
Prof. Dr. Hans J. Trampisch	Ruhr-Universität Bochum
Dr. Steffen Wahler	VfA
Dr. Ottfried Zierenberg	MSD SHARP & DOHME GMBH
Name	Einzelpersonen
Prof. Dr. Manfred Anlauf	Bremen
PD Dr. Peter Bramlage	Mahlow
Prof. Dr. R. Griebenow	Kliniken der Stadt Köln gGmbH
Christoph Filla	Bonn
Prof. Dr. Hans Uwe Janka	Klinikum Bremen Nord
Rainer Klemann	Bonn
Alfred Müller	München
PD Dr. med. W. Dieter Paar	Bonn
IQWiG	
Dr. Ralf Bender	
Kerstin Ehlgen	
Dr. Anna-Sabine Ernst	
Dr. med. Thomas Kaiser	
Klaus Koch	
Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki	
Anne-Kathrin Stich	
Dr. Beate Wieseler	

Tagesordnung

wissenschaftliche Erörterung zum Vorbericht A05-09:

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

**am 05.06.2007 im SAS Radisson, Messe Kreisel 3, 50679 Köln
10–16 Uhr**

Moderation: Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki

- TOP 1** Einleitung: Begrüßung und Erläuterung des Ablaufs
der Erörterungen zum Berichtsplan und Vorbericht
- TOP 2 Erörterung zum Berichtsplan (Methoden)**
 - TOP 2.1** Ziele des Auftrags
 - TOP 2.2** Ein-/Ausschlusskriterien
 - TOP 2.3** Zielgrößen
 - TOP 2.4** Verschiedenes
- TOP 3 Erörterung zum Vorbericht (Ergebnisse des Vorberichts)**
 - TOP 3.1** Studienbewertung
 - TOP 3.2** Schlussfolgerung
 - TOP 3.3** Verschiedenes

Stenografisches Protokoll

wissenschaftliche Erörterung zum Vorbericht A05-09:

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

**am 05.06.2007 im SAS Radisson, Messe Kreisel 3, 50679 Köln
10–16 Uhr**

Moderation: Prof. Dr. med. Peter T. Sawicki

Beginn: 10:00 Uhr

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Meine sehr verehrten Damen und Herren! Wir möchten pünktlich anfangen, weil wir einiges vorhaben und einige von Ihnen Anschlusstermine haben.

Tagesordnungspunkt 1:

Einleitung

Tagesordnungspunkt 1.1:

**Begrüßung und Erläuterung des Ablaufs
der Erörterungen zum Berichtsplan und Vorbericht**

Ich heiße Peter Sawicki und darf Sie ganz herzlich im Namen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen begrüßen.

Wie Sie wissen, handelt es sich hier um die Erörterung der Stellungnahmen zum Berichtsplan und Vorbericht des Auftrags A05-09, welcher die Antihypertensiva erster Wahl in der Behandlung des Bluthochdrucks zum Inhalt hat.

Da die allermeisten von Ihnen – mit einigen Ausnahmen – bisher nicht an einer Erörterung der Stellungnahmen des Instituts teilgenommen haben, möchte ich Ihnen sagen, wie der Plan und der Zweck der Veranstaltung aussehen und was anschließend passiert.

Es wird – das muss ich als Erstes vorwegschicken bzw. Sie wissen es, weil wir es Ihnen geschrieben haben – eine Aufzeichnung dieser Veranstaltung sowohl durch einen Stenografen als auch elektronisch gemacht. Wir werden ein Wortprotokoll erstellen. Das Wortprotokoll wird dann zusammen mit den Stellungnahmen und dem Abschlussbericht publiziert werden, sodass sich jeder, der es möchte, und unser Auftraggeber – das ist in diesem Fall der Gemeinsame Bundesausschuss – alle Stellungnahmen sowie gegebenenfalls die Diskussion dieser Stellungnahmen anschauen und dann zur Entscheidungsfindung heranziehen kann.

Dieses hat eine kleine methodische Notwendigkeit, und zwar möchte ich Sie um Folgendes bitten: Jedes Mal, wenn Sie sich melden oder etwas sagen möchten, nennen Sie bitte Ihren Namen, damit man Ihre Aussagen hinterher eindeutig zuordnen kann.

Heute ist das erste Mal, dass wir eine solche Erörterung der Stellungnahmen außerhalb unseres Instituts machen. Unser Institut ist nicht weit weg von hier, wie einige von Ihnen wissen. Wir hatten noch nie eine so große Teilnehmerzahl, und es hätten gerne noch mehr

Fachleute an der Erörterung teilgenommen, aber um eine wissenschaftliche Diskussion – das ist der Sinn, der Zweck und das Ziel dieser Veranstaltung – über die Stellungnahmen zu gewährleisten, haben wir uns entschlossen, die Teilnehmerzahl in der Regel – es gibt wenige Ausnahmen – auf eine Person pro Stellungnahme zu begrenzen.

Diese Veranstaltung ist nicht öffentlich. Das ist z. B. ein Unterschied zur Vorgehensweise von NICE oder anderen Institutionen. Allerdings wissen Sie in Kenntnis des Gesetzes, dass die Beschlussgremien des Gemeinsamen Bundesausschusses öffentlich tagen werden müssen, was auch immer das dann bedeuten wird; ab dem 01.04. gilt schließlich das GKV-WSG.

Die Größe der Veranstaltung und die Anzahl der Teilnehmer machen es notwendig, dass ich Sie bitte – für viele ist es selbstverständlich –, eine gewisse Diskussionsdisziplin einzuhalten. Ich bitte Sie also, von Zwiegesprächen – auch mit Ihrem Tischnachbarn – abzusehen. Denn Ihre Aussagen würden untergehen, und wir könnten nicht zuordnen, wer was gesagt hat. Bitte warten Sie darauf, bis Sie das Wort erteilt bekommen, und auch bei noch so notwendiger Widerrede müssten Sie sich gedulden, bis Sie dran wären. Ich werde versuchen, alle Teilnehmer am heutigen Tage zu Wort kommen zu lassen, sodass jeder seine Meinung zu allen Punkten in der Art und Weise darstellen kann, wie er es möchte.

Der Zweck dieser Veranstaltung besteht nicht darin, erneut Stellungnahmen abzugeben. Das ist nämlich schon geschehen, dokumentiert, und sie werden auch weitergegeben und publiziert. Sie wissen: Der Gesetzgeber verpflichtet uns, alles, was wir tun, öffentlich zu machen und über alles zu berichten, und insofern muss auch diese Veranstaltung öffentlich gemacht werden, und im Abschlussbericht hierzu werden die Stellungnahmen publiziert. Das Ziel dieser Veranstaltung besteht darin, bestimmte Punkte zu diskutieren, also die Inhalte der Stellungnahmen zu erörtern.

Dafür haben wir zunächst bestimmte Aspekte ausgewählt, die dem Institut wichtig erscheinen und die wir für die Modifikation des Vorberichts brauchen, damit daraus ein besserer Abschlussbericht wird. Wir haben bestimmte Dinge ausgewählt, die wir nacheinander aufrufen werden.

Die heutige Veranstaltung ist in 2 Abschnitte unterteilt: Im ersten Abschnitt werden wir unter TOP 2 den Berichtsplan erörtern. Es wird nur um die Methodik gehen, und dafür haben wir rund 2 Stunden vorgesehen. Wenn wir es bis ca. 12 Uhr schaffen, können wir eine kurze Mittagspause machen und einen kleinen Imbiss zu uns nehmen. Wenn wir es nicht schaffen, werden wir ein bisschen überziehen und die Mittagspause etwas nach hinten verlagern.

Nach der Mittagspause ist geplant, dass wir im zweiten Abschnitt unter TOP 3 die Ergebnisse erörtern: Wie gehen wir mit dem, was wir uns als methodische Implikation und als Annahmen anfangs überlegt haben, im Hinblick auf unsere gewonnenen Erkenntnisse um? Wie interpretieren wir die Daten? Wie werten wir sie aus?

Der Plan dazu sieht so aus, dass wir zunächst all die Punkte in den Stellungnahmen aufrufen, die aus Sicht des Instituts wichtig, strittig bzw. unklar geblieben sind. Zum Ende jedes Tagesordnungspunkts haben Sie die Möglichkeit, unter „Verschiedenes“ Punkte anzusprechen, die Ihrer Meinung nach nicht genügend dargestellt worden sind bzw. hinsichtlich derer Sie anderer Meinung als andere, die sich dazu zu Wort gemeldet haben, sind. Sie finden für diese Anmerkungen genug Raum, und wir nehmen den Tagesordnungsunterpunkt „Verschiedenes“ durchaus sehr ernst, und erfahrungsgemäß wird in diesem Rahmen noch ergänzend viel diskutiert.

Das ist der Ablauf, und wir planen, gegen 16 Uhr fertig zu sein. Es hat in der Vergangenheit relativ gut geklappt, dass die Pläne zeitlich eingehalten wurden. Da Sie Ihre Züge, Flüge erreichen bzw. sonstige Verabredungen einhalten müssen, werde ich darauf achten, dass wir pünktlich aufhören. Insofern möchte ich Sie um Verständnis dafür bitten, dass wir bestimmte Punkte zu anvisierten Zeitpunkten abhandeln, damit wir den Zeitrahmen einhalten. –Dies waren meine Ausführungen zu TOP 1.

Eine Teilnehmerliste ist hier einsehbar. Ferner können Sie sich anhand der Namensschilder vergewissern, woher die Kollegen, die Redner bzw. die Teilnehmer kommen, die Sie vielleicht nicht kennen. Falls Sie es möchten, können Sie bei uns in diese Teilnehmerliste einsehen.

Darüber hinaus können Sie in die vertraulichen Listen der Interessenkonflikte einsehen. Sie wissen, wir machen es zur Pflicht, Interessenkonflikte für diejenigen, die an der Erörterung teilnehmen, anzugeben. Um Missverständnissen vorzubeugen: Auch wenn Interessenkonflikte vorliegen, bedeutet das nicht, dass irgendjemand derentwegen ausgeschlossen wird. Es soll nur transparent dargestellt werden, dass Interessenkonflikte vorliegen. Wie Sie sehen, sind einige Vertreter der Herstellerfirmen anwesend, und insofern liegen natürlich Interessenkonflikte vor. Bisher ist niemand aufgrund von vorliegenden Interessenkonflikten ausgeschlossen worden. Unser Ziel besteht lediglich darin, dies transparent zu machen. Und wenn Sie wissen möchten, wer welche Interessenkonflikte angegeben hat, dann können Sie in der Pause oder nach der Veranstaltung in diese Liste einsehen. Dies ist allerdings vertraulich.

Die erste Wortmeldung zu Tagesordnungspunkt 1 liegt von Herrn Wahler vor.

Dr. Steffen Wahler (VfA):

Wir haben eine neue gesetzliche Grundlage, nämlich das GKV-WSG, das seit dem 1. April gilt. Es gab in der letzten Woche ein Treffen im BMG mit IQWiG und G-BA, an dem Sie das IQWiG und Herr Dr. Hess den G-BA vertreten haben, welches genau die Frage „Was ist mit den Verfahren, die noch nicht abgeschlossen sind, da sie im WSG offen gestellt sind?“ behandelte. Es gibt einen Brief des Staatssekretärs mit einer Fristsetzung dazu, der festlegt, wie die weitere Verfahrensfolge aussieht. Die Fristsetzung dieses Briefes des Staatssekretärs, der auch an Sie gegangen ist, ist noch nicht abgelaufen. Von daher halten wir es zwar für unglücklich, dass es den heutigen Termin gibt – offenbar wollten Sie ihn nicht verschieben –, aber das sei so konstatiert.

Es gibt verschiedene Gründe, warum wir glauben, dass dieser jetzige Zeitpunkt ungünstig bzw. sogar falsch ist. Erstens verlangt der neue § 139 Abs. 5 Satz 1, dass die Betroffenen in und nicht zu allen wichtigen Abschnitten angehört werden. Das heißt, zum Berichtsplan hätten wir während der Erstellung, also in der Berichtsplanerstellung, und nicht nachträglich, wie es jetzt geschieht, angehört werden müssen.

Zweitens sagt die Begründung des Gesetzes zum neuen § 35 b, dass vor Festlegung des Berichtsplans und den daraus folgenden Zwischen- und Endberichten eine Beteiligung der Betroffenen, also aller, die hier sitzen, durchzuführen ist. Es gibt noch weitere Gründe wie beispielsweise das Ehlers-Gutachten.

Von daher hätten wir empfohlen, die Veranstaltung zu verschieben. Wir sehen aber keinen Grund, sie jetzt zu boykottieren. Denn jeder, der hier am Tisch sitzt, hat vor allem ein Ziel: nämlich dass die Patienten gut versorgt werden. Deswegen sehen wir diese Veranstaltung als Informationssammlung für einen neu zu erstellenden Berichtsplan.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Es ist richtig, was Sie sagen, Herr Wahler: Wir haben uns letzte Woche getroffen. Vertreter des VfA waren dabei; Sie waren auch dabei. Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen war durch meine Person vertreten. Herr Hess hat den Gemeinsamen Bundesausschuss vertreten. Vom Ministerium waren auch hochrangige Beamte da, u. a. der Staatssekretär Schröder.

Wir haben dann das Vorgehen besprochen, und – wie Sie sich erinnern – in der Zusammenfassung haben wir gesagt: Das, was Sie sagen, gilt natürlich für alle Berichtspläne und auch alle Vorberichte, die jetzt publiziert und erstellt werden. Allerdings ist der Berichtsplan im Jahr 2005 erstellt und publiziert worden. Zu diesem Zeitpunkt galt das Gesetz

nicht, und man kann nicht rückwirkend an allen Schritten beteiligen. Es wäre auch nicht im Sinne des Gesetzgebers, wenn wir durch diese Zwischenregelungen das Verfahren verzögern würden. Denn der Gesetzgeber hat auch gesagt: Diese Regelungen sollen nicht zu einer unnötigen Verzögerung der Arbeit des Instituts beitragen.

Ich denke, wir können so vorgehen, dass wir durchaus den Berichtsplan und dann auch den Vorbericht diskutieren. Wenn sich daraus Änderungen der Methodik ergeben – das ist Ihr Ziel, und das kann ich sehr gut nachvollziehen –, dann werden wir die Methodik ändern. Wenn wir im Institut meinen, dass wir bestimmte andere Recherchestrategien aufnehmen sollen, dass wir bestimmte andere statistische biometrische Verfahren anwenden müssen, um das auszuwerten, werden wir das selbstverständlich tun. Das heißt, dieser Berichtsplan ist zu diesem Punkt – anders als später, z. B. in einem Jahr – nicht etwas, was fest ist. Wir werden diesen Berichtsplan gegebenenfalls in Anlehnung an die Ergebnisse dieser Erörterung und auch in Anlehnung an diese Stellungnahmen ändern, und dann werden wir ein erneutes Ergebnis präsentieren. Bisher war es immer so gewesen. Diese Übergangsregelung ist so zu handhaben, und so haben wir das in Berlin letzte Woche besprochen.

Wenn sich weitere Veranstaltungen daraus ergeben sollten, wenn tatsächlich die Notwendigkeit besteht, eine neue Erörterung und ein neues Stellungnahmeverfahren zu machen, dann werden wir so verfahren. Wie Sie sich erinnern werden, haben wir dieses auch angekündigt, als es damals um die Erörterung der Stellungnahmen zur Stammzelltransplantation bei akuten Leukämien ging. Da hat die Fachgesellschaft gesagt, dass sie sehr viele unpublizierte Daten habe, die unseren Vorbericht komplett ändern würden, wenn wir sie bekämen. Diese Daten waren uns nicht zugänglich. Sie wollten uns das zur Verfügung stellen. Da haben wir gesagt: Ja, wenn es so ist, dass es völlig neue Daten gibt, dann werden wir einen neuen Vorbericht erstellen.

Übrigens ist das nicht nur bis zum Abschlussbericht der Fall. Wenn es vielmehr neue Studien, neue Ergebnisse oder Erkenntnisse gibt, sind wir verpflichtet, auch nach der Publikation des Abschlussberichts – allerdings brauchen wir dann einen Auftrag des Gemeinsamen Bundesausschusses; das kann die Industrie beantragen –, diesen zu modifizieren. Das ist auch sinnvoll. Denn es ist ja nicht anzunehmen, dass die Ergebnisse einer solchen Bewertung ewig Gültigkeit behalten, sondern sie müssen aufgrund von neuen Erkenntnissen, die publiziert werden, modifiziert werden. Ich glaube, das ist ein konstruktives Vorgehen, und so wollen wir verfahren. Das haben wir in Berlin am Schluss des Gespräches – übrigens mit dem Einverständnis des Verbands forschender Arzneimittelhersteller, soweit ich mich erinnere – so festgehalten.

Dr. Steffen Wahler (VfA):

Ich denke, wir sollten jetzt keine juristische Diskussion vom Zaun brechen. Das will ich auch nicht.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Zumal wir beide auch keine Juristen sind.

Dr. Steffen Wahler (VfA):

– Ganz genau.

Es gibt den Brief vom Staatssekretär. Wir müssen davon ausgehen, dass dann kein großer Widerspruch entsteht. Nur: Es ist eine Fristsetzung drin, und von daher wäre es wahrscheinlich sinnvoller gewesen, die Anhörung nach dem Ablauf der Frist, die relativ kurzfristig ist, durchzuführen. Aber sei es drum.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ja, genau. Also, dieses Gespräch war letzte Woche. Die Vorbereitung, die Reiseplanung und die Blockade der Tage für alle, die hier waren, sind Wochen vorher passiert, sodass wir jetzt nicht aufgrund dieses Briefes diese Veranstaltung verschieben. Wenn sich daraus etwas ergibt, was für den Bericht von Bedeutung ist, dann werden wir uns entsprechend verhalten. Vielen Dank.

Weitere Wortmeldungen zu dem Rahmen? – Frau Schiffner-Rohe.

Julia Schiffner-Rohe (VfA):

Ich habe eine Frage zum Verfahren. Inwiefern werden die Teilnehmer hier im Raum informiert, ob sich Änderungen ergeben werden, also ob das IQWiG oder Sie beschließen, dass Änderungen im Berichtsplan, im Vorbericht erforderlich sind? Wird das erst in der Veröffentlichung des Abschlussberichts formuliert werden, oder wird es im Vorfeld eine Möglichkeit geben, das zu erfahren?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Nein, die Methoden des Instituts sehen vor, dass es im Abschlussbericht so, wie er dem Gemeinsamen Bundesausschuss zugeleitet wird und auch Ihnen vor der Publikation – denn Sie sind mit einem Sitz im Kuratorium vertreten – zugeleitet wird, dargestellt wird. So ist es bisher immer gewesen, und so wird es auch in diesem Fall sein. Diesbezüglich gibt es keine Änderung der Methodik. Änderungen sind aber begründet, wenn es Änderungen zum Vorbericht gibt.

Hans-Jürgen Lomp (Boehringer Ingelheim Pharma & Co. KG):

Herr Sawicki, habe ich Sie jetzt recht verstanden, dass Sie gesagt haben, dass wir nicht als Abschluss von TOP 2 z. B. festhalten, ob und inwiefern es einen neuen Berichtsplan geben wird? Habe ich Sie richtig verstanden, dass Sie gesagt haben: „Dieser TOP 2, Erörterung zum Berichtsplan, wird abgeschlossen, und es wird für alle Beteiligten völlig unklar sein, ob es einen neuen Berichtsplan mit neuen Untersuchungszielen gibt oder nicht.“?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ja, das haben Sie richtig verstanden. Wir haben die Stellungnahmen ausgewertet. Wir werden auch die Beiträge hier zur Erörterung der Stellungnahmen auswerten, und dann werden wir entscheiden, ob und welche Änderungen des Berichtsplans bzw. des Ergebnisteils des Vorberichts notwendig sind. Wir werden wie bisher vorgehen.

Hans-Jürgen Lomp (Boehringer Ingelheim Pharma & Co. KG):

Eine Bewertung dazu: Das halte ich persönlich für kein transparentes Vorgehen.

Dr. Ralf Blanke (Bayer Vital GmbH):

Das möchte ich unterstützen. Denn wenn dieses Vorgehen tatsächlich gewählt wird, dann entspricht das nicht den jetzt geltenden Vorgaben durch das Methodenpapier 2.0, die im Augenblick die gültige Rechtslage für die Abfassung derartiger Projekte darstellen. Denn wenn nach dem üblichen vorgesehenen methodischen Weg vorgegangen würde, dann hätte man im Vorfeld während der Erstellung des Berichtsplans die Möglichkeit, auf diesen Berichtsplan einzugehen und Vorschläge einzubringen.

Dann hätte man im Nachhinein bei Vorliegen des Vorberichts auch noch einmal die Möglichkeit, eine entsprechende Rückkopplung und Rückkontrolle vorzunehmen. Wenn – wie es jetzt durchgeführt wird – Stellungnahme zum Berichtsplan und Vorbericht praktisch simultan erfolgen sollen, dann wird Sinn und Zweck der Möglichkeit zur Stellungnahme zum Berichtsplan im Grunde genommen ad absurdum geführt, weil auf diesem Wege keine Zwischenkontrolle möglich ist.

Also, ich fühle mich da – das muss ich Ihnen ehrlich sagen – so ein bisschen an dieses Bild von Herrn Goethe mit dem Gehrock erinnert. Sie kennen es vielleicht. Der Gehrock hat viele Knöpfe, und Herr Goethe hat einmal gesagt: Wenn der erste Knopf des Gehrocks falsch geknöpft ist, dann kann man auf das Knöpfen der übrigen Knöpfe noch so viel Sorgfalt verwenden, aber der Rock wird schief sitzen. – Genau diesen Eindruck habe ich bei dieser Vorgehensweise. Das entspricht nicht den im Methodenpapier 2.0 dargelegten Grundsätzen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Sie haben Recht: Es entspricht nicht dem Methodenpapier 2.0, weil der Berichtsplan nach dem Methodenpapier 1.0 erstellt wurde, wie ich vorhin sagte. Das Methodenpapier ist am 19. Dezember 2006 publiziert worden, und alle davor erstellten Berichtspläne sind natürlich nach dem davorliegenden Methodenpapier erstellt worden.

Wir haben Übergangslösungen für solche Berichte, die nach verschiedenen Methodenpapieren bearbeitet werden. Zudem ist in der Zwischenzeit – Sie haben es erwähnt – das GKV-WSG in Kraft getreten. Solche Gesetze fallen dann in eine relativ lange Bearbeitungszeit dieser Berichte, und dann müssen wir so damit umgehen.

Aber mit dem Bild vom Gehrock haben Sie Unrecht. Denn wenn wir feststellen, dass es schief sitzt, können wir es durchaus aufknöpfen und richtig zuknöpfen. Das können wir machen. Und wenn das dann wesentliche Änderungen mit sich bringt, wenn eine ganz neue Evidenzlage entsteht und nicht nur ein paar Änderungen erforderlich sind, dann – das habe ich auch gesagt – haben wir tatsächlich die Möglichkeit, mit ausgewählten oder allen Teilnehmern Rücksprache zu halten.

Diese Erörterung ist eine fakultative Veranstaltung. Dass schriftliche Stellungnahmen eingehen, ist die Regel. Aber auch nach dem Methodenpapier 2.0 sind solche Erörterungen von Stellungnahmen für den Fall fakultativ, dass bestimmte Dinge unklar, strittig oder nicht ganz zutreffend ausgedrückt wurden, sodass wir uns nicht ein volles Bild von dem machen können, was die Stellungnehmenden eigentlich gemeint haben.

Dr. Ralf Blanke (Bayer Vital GmbH):

Das Problem ist doch folgendes: Unabhängig davon, was wir jetzt hinsichtlich des Berichtsplans diskutieren, werden wir vor vollendete Tatsachen gestellt, weil Einwände gegen den Berichtsplan zusammen mit den Einwänden gegen den Vorbericht in einen Abschlussbericht eingehen, der zunächst einmal dasteht und keine weiteren Stellungnahmen mehr zulässt.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ja, das ist richtig, aber es kann doch durchaus sein, dass der Abschlussbericht Teile der Methoden ändert, das heißt, dass im Abschlussbericht bestimmte Vorgehensweisen nach – sollte es so sein – dieser Erörterung so geändert werden, dass sich Ergebnisse verschieben. Das ist doch möglich. Das ist doch bisher regelhaft der Fall gewesen. Das ist richtig.

Prof. Dr. Barbara Sickmüller (Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.):

In Fortführung dieser Diskussion wäre Folgendes zu überlegen: Da wir unter TOP 2 die Erörterung der Methoden haben, die heute nur mündlich erfolgen kann, muss meines Erachtens durchaus die Möglichkeit eröffnet werden, hier noch einmal eine schriftliche Stellungnahme abgeben zu können. Dies gilt vor allen Dingen dann, wenn man heute die Diskussion in manchen Punkten nicht so zu Ende führen kann, wie es vielleicht nötig wäre. Also, insofern bitte ich um die Eröffnung – das ist vom Gesetzgeber auch durch die Novelle des SGB V vorgesehen – dahin gehend, dass hier noch einmal eine schriftliche Ergänzung möglich sein muss.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Abschließend: Wir haben uns zu diesem Zweck 2 Stunden im Ministerium mit allen Vertretern zusammengesetzt und ein Vorgehen besprochen, und dieses werden wir jetzt nicht ändern können.

Dr. Dieter Götte (Novartis Pharma GmbH):

Ich möchte auch kurz den Punkt von Frau Sickmüller aufgreifen. Es gab wie gesagt bei der ersten Version des Berichtsplans keine Möglichkeit für die Unternehmen zu kommentieren. Ich glaube, einige – wohl eine geringe Anzahl – haben kommentiert. Es ist sozusagen dem Zufall überlassen gewesen, wer hier überhaupt seine Stellungnahme abgegeben hat. Ich würde es sehr begrüßen, wenn wir als Industrie noch einmal die Möglichkeit hätten, den Berichtsplan schriftlich zu kommentieren.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Also, die Möglichkeit, es schriftlich zu kommentieren, hatten alle; der Berichtsplan war ja publiziert. Alle konnten kommentieren – übrigens länger, als es in Zukunft möglich sein wird. In Zukunft werden wir die gleichen Fristen wie für den Vorbericht haben. Es wird getrennt sein. Dieses Mal hatten Sie fast ein Jahr, um Kommentare dazu abgeben zu können. Viele haben auch Kommentare abgegeben. Diese Kommentare haben wir uns natürlich angeschaut, und diese Kommentare werden auch bei der Umarbeitung berücksichtigt werden. Es ist also nicht richtig, Herr Götte, dass Sie nicht die Möglichkeit hatten. Sie hatten sehr wohl die Möglichkeit, und sehr viele haben diese Möglichkeit auch genutzt.

PD Dr. W. Dieter Paar (Bonn):

Als jemand, der eine Stellungnahme zum Berichtsplan abgegeben hat, möchte ich sagen: Wir haben darauf keine Reaktion von Ihnen bekommen. Wir haben nicht gesagt bekommen,

welche Punkte warum und wie eventuell berücksichtigt worden sind. Also, auch das sollte festgehalten werden.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Das ist richtig. Wir werden diese Teile heute diskutieren. Deswegen sitzen wir hier. Wenn wir dazu zeitlich kommen, werden wir das machen. Dann werden wir dieses auch in den Vorbericht einfließen lassen.

Wir können nicht bei jeder Erörterung die Abläufe ändern. Wir müssen uns an die Methoden halten, die zu dem Zeitpunkt gelten, zu dem bestimmte Institutsprodukte erstellt werden, und das war das Methodenpapier 1.0 für den Berichtsplan für A05-09. Das ist das Methodenpapier 2.0 für den Vorbericht für A05-09. Und wir müssen auch berücksichtigen, dass es bestimmte Absprachen zwischen allen Teilnehmern an diesem Prozess gibt, die zum Teil auch gesetzlich geregelt sind. Diese müssen wir einhalten.

Das ist hier ein Bericht, der als Übergangsprodukt erstellt ist. Da sind bestimmte Brüche drin; das ist richtig. Diese haben wir genau besprochen. Wir haben dafür mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss ein Papier konsentiert. Dieses Vorgehen können wir hier nicht ändern; das ist nicht möglich.

Aber in der Zukunft wird es so sein, wie Sie es sagen: Wir werden einen Berichtsplan in einer vorläufigen Form publizieren. Dazu wird es dann Stellungnahmen und Anhörungen geben. Dann werden ein Berichtsplan bzw. ein Amendment erstellt, und wir werden dann die Ergebnisse im zweiten Schritt der Anhörung diskutieren, ebenso wie der Berichtsplan durch Stellungnahmen und auch durch Erörterungen diskutiert wird.

Mir geht es hier darum, dass wir eine wissenschaftliche Diskussion führen. Aber das hier ist nicht der Rahmen, um gesetzliche Ausführungen festzulegen. Das müssen wir auf einer anderen Ebene machen. Da müssen wir unseren Auftraggeber beteiligen. Da müssen wir auch die Rechtsaufsicht unseres Auftraggebers – das ist das Gesundheitsministerium – beteiligen. Wir haben hier nicht die Kompetenz, diese Abläufe zu ändern oder festzulegen. Sie können allerdings sagen, dass Sie damit nicht einverstanden sind.

Hans-Jürgen Lomp (Boehringer Ingelheim Pharma & Co. KG):

Ich bin jetzt einigermaßen verwirrt. Eben habe ich Ihre Ausführungen so verstanden, dass Änderungen am Berichtsplan und auch ein neues Stellungnahmeverfahren aufgrund der Diskussion zu TOP 2 möglich sind, dass Sie sich im IQWiG allerdings vorbehalten, das intern

zu entscheiden und nicht offen zu diskutieren. Jetzt habe ich Sie mit Ihren Ausführungen so verstanden, dass es einen Abschlussbericht geben wird. Was gilt jetzt?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Das wissen wir nicht. Wir können schließlich nicht die Ergebnisse der Erörterung vorwegnehmen. Es ist möglich – allerdings ist das noch nie passiert –, dass wir noch ein zweites Stellungnahmeverfahren machen, wenn sich wesentliche Aspekte aus dem Stellungnahmeprozess ergeben und/oder wenn in der Zwischenzeit weitere Evidenz auftritt.

Stellen Sie sich unabhängig von unserer heutigen Sitzung vor: Wenn in der nächsten Woche eine große Studie ähnlich der ALLHAT-Studie publiziert werden würde, wäre es doch sinnlos, einen Bericht zu publizieren, ohne diese Studie zu berücksichtigen.

Übrigens – das sagte ich bereits – trifft das auch für bereits abgeschlossene Berichte zu. Auch diese werden wir gegebenenfalls umarbeiten.

Insofern gibt es keinen Widerspruch. Wir können erneut ein Stellungnahmeverfahren durchführen; das ist durch unsere Methoden nicht ausgeschlossen. Aber bisher war das noch nie notwendig gewesen.

Dr. Andrea Pahor (AstraZeneca GmbH):

Ich wollte nur anmerken, dass wir letztendlich am 21.02. dazu aufgefordert wurden, eine Stellungnahme zum Vorbericht zu erstellen. Dies haben wir auch getan. Diese diskutieren wir.

Wir haben das IQWiG schriftlich aufgefordert, uns für heute eine Agenda mitzuteilen, damit wir uns auch auf eventuell neue Punkte einstellen können. Wir haben uns nicht prinzipiell darauf fokussiert, einen Berichtsplan zu diskutieren. Das heißt, wir kommen unvorbereitet hierher.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ja, aber in dem Einladungsschreiben haben wir festgehalten, dass es um die Diskussion der Stellungnahmen zum Berichtsplan und zum Vorbericht geht. Und da Sie eine Stellungnahme abgegeben haben, sind Sie eingeladen worden, und dies werden wir diskutieren.

Ich sehe keine weiteren Wortmeldungen. Dann haben wir den formellen Teil mit der Begrüßung und den Ausführungen abgeschlossen.

Wir kommen nun zu:

**Tagesordnungspunkt 2:
Erörterung zum Berichtsplan (Methoden)**

**Tagesordnungspunkt 2.1:
Ziele des Auftrags**

Da haben wir einige Fragen an Sie. Einige Aspekte würden wir gerne diskutieren.

Ich möchte nun Frau Stich bitten, die untergeordneten Tagesordnungspunkte nacheinander vorzutragen. Sie möchte ich bitten, dass wir in der Diskussion möglichst bei diesem Thema bleiben und nicht wechseln. Wenn etwas fehlt, besteht entweder später oder auf jeden Fall unter „Verschiedenes“ die Möglichkeit, dies anzumerken. – Bitte, Frau Stich.

Anne-Kathrin Stich (IQWiG):

Ziel unseres Auftrags war die vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essenzieller Hypertonie. In den Stellungnahmen wurde angemerkt, dass eine stärkere Differenzierung der Wirkstoffgruppen versus Wirkstoffe angebracht wäre. Wir würden diesbezüglich gerne nachfragen, da in gängigen Leitlinien ebenfalls Empfehlungen auf der Basis von Wirkstoffgruppen abgegeben werden, weil die Leitlinien von einem Klasseneffekt ausgehen.

Hier lautet die Frage an Sie: Wie ist die Anmerkung zu verstehen, Einzelwirkstoffe nicht als Repräsentant einer Wirkstoffklasse heranzuziehen? – Das möchten wir gerne mit Ihnen diskutieren.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ich bitte um Wortmeldungen zum Thema „Wirkstoffgruppen versus einzelne Wirkstoffe“. Einige haben diese Kommentare abgegeben. Daher gehe ich davon aus, dass es dazu Diskussionsbeiträge gibt. – Herr Rahn, bitte.

Prof. Dr. Karl Heinz Rahn (Universitätskliniken Münster):

Das hängt meines Erachtens davon ab, ob es innerhalb einer Wirkstoffgruppe Substanzen mit sehr unterschiedlichen Profilen gibt. Bei den Kalziumantagonisten könnte ich mir vorstellen, dass es durchaus sinnvoll ist, die Dihydropyridine von den Nichtdihydropyridinen zu unterscheiden und getrennt auszuwerten.

Prof. Dr. Gerd Glaeske (Universität Bremen):

Ich habe mich auch für diese Differenzierung ausgesprochen, weil es in unterschiedlichen Gruppen, die dort zu diskutieren sind – auch bei den Betarezeptorenblockern, aber auch bei den von Herrn Rahn schon genannten Kalziumantagonisten –, aus meiner Sicht tatsächlich sinnvoll und notwendig wäre, eine Differenzierung vorzunehmen. Ich glaube, dass aus dieser Differenzierung auch eine differenzierte Empfehlung und Bewertung abgeleitet werden kann. Auch für die Übertragung in die Alltagstätigkeit von Ärztinnen und Ärzten – und ich gehe einmal davon aus, dass die Ärztinnen und Ärzte ja nun wirklich etwas davon haben sollen, wenn ein solcher Bericht publiziert wird – wäre diese Differenzierung sinnvoll.

Ich würde mich also sehr dem Urteil von Herrn Rahn anschließen und dies zusätzlich zu den Kalziumantagonisten vor allen Dingen auch auf die viel diskutierten Betarezeptorenblocker übertragen – sicherlich möglicherweise auch auf andere Wirkstoffgruppen. Ich nenne einmal – in Anführungsstrichen – „Diuretika“, die ja bis auf eine Ausnahme, nämlich Chlorthalidon – wobei das Wort Diuretika für das Chlorthalidon sicherlich auch nicht richtig gewählt ist –, auch etwas allgemeiner besprochen worden sind. Ich plädiere dafür, diese Gruppe deutlicher zu differenzieren und eine Möglichkeit zu finden, tatsächlich auch eine Abgrenzung untereinander in Bezug auf Wirkungen und unerwünschte Wirkungen festzustellen, um damit auch zu einer vernünftigen Rangfolge zu kommen: Was ist tatsächlich erste Wahl? Und welche Arzneimittel kommen auch infrage, haben aber möglicherweise doch nicht den Rang der ersten Wahl?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Darf ich einmal nachfragen? Sie beide schlagen also vor, dass in dem Bericht genauer dargestellt wird, welche Wirkstoffe sich in den Wirkstoffgruppen befinden? Oder geht es Ihnen eher um eine weitere Unterteilung der Wirkstoffgruppen?

Prof. Dr. Gerd Glaeske (Universität Bremen):

Wenn ich Herrn Rahn kurz vorgreifen kann: Aus meiner Sicht wäre in diesem Bereich eine Unterteilung in unterschiedliche Ebenen sinnvoll. In meiner Stellungnahme habe ich eine solche Unterteilung auch für die Kalziumantagonisten vorgeschlagen. Meines Erachtens muss man noch einmal sehr genau hinschauen, aufgrund welcher Kriterien man welche Stoffe aus diesen Wirkstoffgruppen empfiehlt. Ich würde sehr davor warnen, in der Öffentlichkeit einen Bericht zu publizieren, in dem man auf den Klasseneffekt baut. Der existiert in bestimmten Gruppen so nicht, denke ich. Insofern ergibt sich für mich auch die Notwendigkeit, Unterscheidungen und Unterteilungen zu treffen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Bei Kalziumantagonisten kann ich das nachvollziehen – dihydropyridin- und verapamilartige Kalziumantagonisten; klar.

Wie weit soll diese Unterteilung gehen, wenn ich einmal nachfragen darf, Herr Rahn und Herr Glaeske? – Bitte.

Prof. Dr. Karl Heinz Rahn (Universitätskliniken Münster):

In diesem Zusammenhang sollte man sich die entsprechenden Studien anschauen. Gerade im Fall der Kalziumantagonisten gibt es dort schon Unterschiede – jedenfalls unterschiedliche Publikationen. Dasselbe bildet sich jetzt so langsam auch für die Betablocker ab: Atenolol gegenüber anderen Betablockern und kardioselektive Betablocker gegenüber solchen, die zusätzliche – beispielsweise vasodilatierende – Eigenschaften haben.

Prof. Dr. Gerd Glaeske (Universität Bremen):

Ich würde noch einmal differenzieren. Bei den Kalziumantagonisten, die Herr Rahn auch genannt hat, haben wir durchaus eine unterschiedliche Evidenz bezogen auf Endpunktstudien und Nichtendpunktstudien. Ich glaube, dass es unterschiedliche Möglichkeiten gibt, hier zu differenzieren. Ich habe zum Beispiel 3 Gruppen vorgeschlagen. Man kann sich darüber streiten.

Sicherlich wird man keine große Diskussion über nicht retardiertes Nifedipin mehr in Gang bringen müssen. Da ist man sich relativ einig, glaube ich.

Ich glaube aber in der Tat – das hat Herr Rahn auch deutlich gemacht –, dass in Bezug auf die Publikationen über die Betarezeptorenblocker – die ja sehr atenolollastig sind, worunter das Atenolol möglicherweise auch sehr leidet – im Prinzip noch eine Notwendigkeit besteht, hier die Evidenz noch einmal sehr differenziert darzustellen, damit das Ganze nicht allein zuungunsten des Atenolols ausgeht. Ich denke, dass auch andere Betarezeptorenblocker in die Diskussion einbezogen werden müssten.

Insofern würde ich mich ganz eindeutig dem Standpunkt von Herrn Rahn anschließen, dass genau dort – auch aufgrund der unterschiedlichen Evidenz – eine Differenzierung sinnvoll wäre.

Dr. Ralf Blanke (Bayer Vital GmbH):

Ich möchte diesen Punkt von Herrn Glaeske nachdrücklich unterstützen, und zwar unter folgendem Aspekt: Dankenswerterweise hat er gerade auch das nicht retardierte Nifedipin

angesprochen. Das Nifedipin ist ja ein sehr gutes Beispiel. An dieser Stelle sehen wir, dass es eben nicht nur um Substanzen als solche geht, sondern auch noch um kinetische Unterschiede innerhalb der Substanzen; denn wir wissen, dass alle positiven Endpunktstudien, die es mit dem Nifedipin gibt – und die gibt es ja –, mit extrem retardierten Formulierungen erreicht worden sind, während es mit den klassischen Retardformulierungen selbst eigentlich nichts Vergleichbares gibt.

Diesen kinetischen Aspekt – also die Gleichmäßigkeit der Wirkdauer – müsste man, wenn man diesen Gedanken strikt anwendet, im Grunde auch auf alle anderen Wirkstoffgruppen übertragen. Wir wissen ja, dass es gerade bei der antihypertensiven Behandlung extrem wichtig ist, einen gleichmäßigen Wirkungsverlauf über 24 Stunden ohne größere Schwankungen zu gewährleisten. Man hat dem unretardierten Nifedipin ja immer vorgehalten, dass es ein Sägezahnprofil mit einem ständigen Auf und Ab der Wirksamkeit der Blutdrucksenkung über den Tag hat. Diesen Aspekt kann man im Grunde genommen auf alle Wirkstoffgruppen anwenden. Das heißt: Wenn man das Ganze konsequent durchführt, müsste man auch innerhalb aller anderen Wirkstoffgruppen diesen kinetischen Aspekt einschließen.

Prof. Dr. Ulrich Schwabe (Universität Heidelberg):

Meine sehr geehrten Damen und Herren! Herr Vorsitzender! Ich finde, dass diese Diskussion relativ akademisch ist; denn wenn Sie das betrachten, was nachher wirklich evidenzbasiert ausgewertet werden kann, müssen Sie berücksichtigen, dass es relativ wenige Daten gibt, die Sie dafür verwenden können.

Weil es ein bisschen den Spitzenpunkt darstellt, auch noch besondere Auswertungen in Bezug auf retardierte Arzneiformen zu fordern, stelle ich fest: Die Zeit ist über die Frage der retardierten Arzneiformen hinweggegangen. Wenn Sie sich derzeit die reale Therapiesituation in Deutschland ansehen, stellen Sie fest, dass lang wirkende Substanzen, die einen Substanzeffekt in der Pharmakokinetik haben – nämlich das Amlodipin –, überwiegend angewendet werden und natürlich auch ihre entsprechende Evidenz haben, während retardierte Formen mit allen ihren Unwägbarkeiten nicht nur in der Hypertonie, wo die lange Wirkung natürlich eine besonders große Rolle spielt, sondern auch in vielen anderen Gruppen eigentlich immer das Nachsehen haben.

Daher möchte ich bitten, die sehr spitzfindige und akademische Bezugnahme nicht nur auf den Wirkstoff, sondern auch auf einzelne Arzneiformen bestimmter Wirkstoffe auch im Hinblick auf die internationale Situation der Leitliniendarstellung von Wirkstoffgruppen etwas zurückzustellen, um dem Bestreben unseres Vorsitzenden, dass wir heute einigermaßen fertigwerden, doch nachzukommen. – Vielen Dank.

Prof. Dr. Manfred Anlauf (Bremerhaven):

Man kann die Diskussion wirklich ad absurdum führen, sodass keine Meta-Analyse mehr möglich ist. Ich könnte mir aber vorstellen, dass wir uns auf 2 Differenzierungen einigen könnten.

Die eine Differenzierung ist die zwischen Dihydropyridin und Nichtdihydropyridin.

Die andere Differenzierung – sie ist mir genauso wichtig – wäre die zwischen Chlorthalidon- und Nichtchlorthalidon-Saluretika. Es ist ja auch in Ihrem Bericht angedeutet, dass es hier unterschiedliche Evidenzlagen gibt. Das ist bei uns deswegen so enorm wichtig, weil wir in Deutschland ein Verordnungsverhältnis von HCT zu Chlorthalidon von 40:1 haben. Wir haben aber eine überwiegende Evidenz für Chlorthalidon. Das ist jetzt auch nicht nur theoretisch; denn die Wirkung des Chlorthalidons ist eben wesentlich länger. Hier kann man durchaus auch mal die Dosis vergessen; trotzdem ist die Wirkung des Saluretikums immer noch vorhanden. Von daher ist es sehr wichtig, dass das herausgestellt wird.

Prof. Dr. Gerd Glaeske (Universität Bremen):

Alles das, was ich noch sagen wollte, ist von Herrn Schwabe und Herrn Anlauf schon gesagt worden. Insofern kann ich mich den Ausführungen dieser beiden Herren anschließen.

Hans-Jürgen Lomp (Boehringer Ingelheim Pharma & Co. KG):

Eine methodische Bemerkung: Hier gibt es ja 2 Aspekte. Der eine Aspekt ist – das wurde bisher diskutiert –, mit welchen Substanzklassen oder Nichtsubstanzklassen man die Untersuchung a priori beginnt.

Der andere Aspekt ist aber viel wichtiger: Wie kann ich dann, wenn ich die Einzelstudien diskutiere, von den Einzelstudienresultaten auf die Substanzklasse schließen? – Dazu gehört natürlich sehr viel mehr. Das muss eine Diskussion nach Evidence-Based Medicine sein. An dieser Stelle muss ich die Blutdrucksenkung einbeziehen. Ich muss die Kombinationspartner einbeziehen. Ich muss einbeziehen, welche Unterschiede in der Blutdrucksenkung es zwischen der in der speziellen Studie angewandten Substanz und anderen Substanzen aus derselben Wirkstoffklasse gibt. Solche Fragen muss ich anhand der Studienergebnisse diskutieren, um nach Evidence-Based Medicine von Einzelstudienresultaten, die die Basis darstellen, auf Substanzklassen zu kommen.

Dann kann man auch diskutieren, ob die eine Einteilung oder die andere Einteilung adäquat ist oder nicht adäquat ist – aber nur, solange diese Methodik eingehalten wird, die in dem bisherigen Berichtsplan bzw. in dem bisherigen Vorbericht überhaupt nicht diskutiert wurde.

Prof. Dr. Gerd Glaeske (Universität Bremen):

Ich kann das, was gerade gesagt worden ist, nicht ganz nachvollziehen; denn es gibt in dem Vorbericht schon Hinweise. Dort werden auch Studien zitiert. Dabei handelt es sich in der Tat erstens um Head-to-Head-Studien. Leider fehlen uns in vielen Bereichen Head-to-Head-Studien.

Das Zweite ist Folgendes: Man kann natürlich nicht etwas hineininterpretieren, was ich im Studiendesign oder in der Studienanlage nicht selber auch gewollt habe. Der wichtige Punkt ist meines Erachtens doch: Was will ich mit den Studien tatsächlich ausdrücken? – Wenn Sie sagen, man müsse von den Einzelstudien oder den Einzelwirkstoffen ausgehen, um zu einer Gesamtschau zu kommen, ist für mich die Fragestellung: Was ist in dieser Einzelstudie eigentlich untersucht worden? Und ist es legitim, das auf den gesamten Wirkstoff oder Wirkgruppenaspekt zu übertragen? – Da sehe ich in der Tat bei vielen, vielen Studien – zumindest von denen, die publiziert sind – erhebliche Einschränkungen.

Hans-Jürgen Lomp (Boehringer Ingelheim Pharma & Co. KG):

Ich habe das Gegenargument jetzt nicht verstanden. Meines Erachtens haben Sie das Gleiche gesagt wie ich: dass man von Einzelstudien ausgehen muss, die Evidenz aus den Einzelstudien diskutieren muss und diskutieren muss, was dieses Einzelstudienresultat besagt oder was die Konsistenz von verschiedenen Einzelstudienresultaten über eine Substanzklasse besagt. Das ist der entscheidende Punkt. – Wenn ich zum Beispiel zu einem Endpunkt nur aus einer Substanzklasse eine Substanz habe, stellt das eine andere Evidenz dar, als wenn ich zu einem Endpunkt aus einer Substanzklasse 5 oder 6 oder gar 10 Studien habe.

Das heißt: Ich muss die Einzelstudien betrachten und dann immer auf die Verallgemeinerbarkeit schauen. Kann ich von der Einzelstudie verallgemeinern? – Das muss ich aber untersuchen. Bisher ist das aber überhaupt nicht untersucht worden.

Mein Punkt war nur folgender: Die Diskussion eben bezog sich auf eine A-priori-Einteilung der Studien nach den verschiedenen Substanzklassen. Es wurde gesagt, man solle a priori von verschiedenen Unterklassen ausgehen. – Das ist nicht der entscheidende Punkt, meine ich. Der entscheidende Punkt ist die Diskussion der Einzelstudien – und danach die Synthese.

Dr. Julia Möbius (Solvay Arzneimittel GmbH):

In Ihrem Bericht sind Sie selbst auch einmal an den Punkt gestoßen, dass Sie aufgrund der Heterogenität der Datenlage gesagt haben, dass die Ergebnisse nicht berücksichtigt werden können. Es geht hier um den Vergleich der VALUE-Studie und der MOSES-Studie. In

diesem Zusammenhang stellen Sie richtig fest, dass die MOSES-Studie ja eine Sekundärprophylaxestudie ist.

Das heißt: Sie haben mit 2 Substanzen einer Wirkstoffklasse unterschiedliche Studienpopulationen untersucht. Von daher ist es richtig, dass die Ergebnisse heterogen sind. Dann darf man sie aber nicht in einen Topf werfen und anschließend wieder als nicht auswertbar wegdiskutieren; dann muss man diese Spezifitäten auch tatsächlich berücksichtigen.

Prof. Dr. Hermann Haller (Med. Hochschule Hannover):

Mir wäre es ganz wichtig, dass wir bei der Diskussion, die wir zu den Wirkstoffgruppen geführt haben, zwischen dem, was jetzt diskutiert wird, und den Punkten trennen, die Herr Anlauf genannt hat, als er verschiedene Beiträge sehr schön zusammengefasst hat.

Für das Protokoll ist es ganz wichtig, dass diese Unterscheidung – Dihydropyridine, Nichtdihydropyridine, Betarezeptorenblocker in der Unterteilung und bei den Diuretika die Rolle des Chlorthalidons – festgehalten wird; denn ich denke, dass das in der Praxis tatsächlich relevant ist und im Vorbericht nicht adäquat dargestellt ist.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ja, sicher. Das ist damit jetzt festgehalten. Alles, was hier gesagt wird, wird festgehalten. –Ich sehe keine weiteren Wortmeldungen zu diesem Punkt. Dann können wir zur nächsten Frage des Instituts gehen. Frau Stich, bitte.

Anne-Kathrin Stich (IQWiG):

Eine weitere Anmerkung in den Stellungnahmen bezog sich auf das Thema Initial- versus Monotherapie. Sie lautete, dass eine Nutzenbewertung der gängigen antihypertensiven Therapie nicht so vorgenommen werden könne, wie wir vorgegangen sind. Unser Auftrag war aber die Bewertung der First-Line-Antihypertensiva und nicht die Bewertung einer gängigen antihypertensiven Therapie. Dementsprechend richtete sich unsere Fragestellung also auf die Bewertung der initialen Monotherapie.

Deshalb möchten wir an dieser Stelle fragen, ob es eine Begründung dafür gibt, ausdrücklich mit einer Zweiertherapie zu beginnen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Vielleicht kann ich noch vorweschicken, dass wir in der Abarbeitung unserer Berichte hinsichtlich des Auftragsgegenstandes nicht frei sind. Der Auftrag des Gemeinsamen

Bundesausschusses war in diesem Paket zur Hypertonie – das sind ja sehr viele Aufträge – ganz explizit die Therapie der ersten Wahl. Das heißt: Es ist erst einmal nicht eine Monotherapie, sondern die Anfangstherapie. Jede antihypertensive Therapie, die nicht direkt mit 2 oder 3 Präparaten anfängt, beginnt immer mit einem Erstpräparat, das dann ergänzt wird.

Das war unser Auftrag. Dieser Auftrag kann nicht geändert werden. Das ist von unserem Auftraggeber in diesem Paket so festgehalten worden. Das wäre also ganz wichtig.

Gibt es dazu Diskussionsbeiträge oder Anmerkungen? – Bitte schön.

Prof. Dr. Barbara Sickmüller (Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.):

Es ist sicher so, dass Sie den Auftrag, den Sie vom Gemeinsamen Bundesausschuss erhalten, mit dem Gemeinsamen Bundesausschuss vielleicht auch noch auf Sinnhaftigkeit diskutieren können; denn wenn ein Auftrag nur ein kleines Teilsegment abbildet, während die Therapie sehr viel breiter ist, stellt sich doch die Frage: Ist es sinnvoll, mit diesem kleinteiligen Ansatz alleine zu fahren? Oder schnürt man dann nicht sinnvollerweise ein Paket und handelt das gemeinsam ab?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ja, es ist sinnvoll, ein Paket zu schnüren. Das können wir natürlich erst dann, wenn wir alle Unteraufträge zur Hypertonie abgearbeitet haben. Das sind ja relativ viele Aufträge. Sie beziehen sich auch auf die Zielblutdruckwerte. Es gibt sehr viele Aufträge zu nichtmedikamentösen Verfahren; das wird viele hier nicht so sehr interessieren. Wenn man das alles abgeschlossen hat, kann man natürlich auch ein Paket schnüren. Aufgrund der Komplexität der Abarbeitung können wir aber nicht alles parallel machen. Dafür ist das Institut nicht ausreichend breit aufgestellt. Insofern arbeiten wir diese Aufträge nacheinander ab.

Das ist ein Teil. Sie haben völlig recht: Es wäre viel zu kurz, wenn wir sagen würden, dass damit die gesamte Hypertonie abgehandelt ist. Das ist nur ein Teil. Wir sollen die Frage beantworten: Gibt es ein Antihypertensivum, das gegebenenfalls anderen Antihypertensiva als Anfangstherapie überlegen oder nicht überlegen ist? – Herr Haller.

Prof. Dr. Hermann Haller (Med. Hochschule Hannover):

Weil das zu dieser frühen Stunde von grundsätzlicher Bedeutung ist, halte ich es wirklich für notwendig, hier noch einmal sehr kritisch nachzufragen, wie es eben schon begonnen worden ist. Möglicherweise ist die Fragestellung – auch wenn das formal alles richtig ist –, die das

Institut vom Bundesausschuss erhalten hat, nicht mehr die relevante Fragestellung. Wenn man die Zahlen der antihypertensiven Therapie zugrunde legt, muss man berücksichtigen, dass die Mehrzahl der Patienten initial eben mehr und mehr mit einer Zweifachtherapie therapiert wird.

Von daher stellt sich im Interesse der Therapie der Patienten mit Hypertonie – und darum geht es ja – die Frage: Ist die Fragestellung, die beantwortet und bearbeitet worden ist, in der jetzigen Diskussion die sinnvolle Fragestellung? Oder führt sie am Ziel, nämlich einer Verbesserung der Therapie der Patienten mit Hypertonie, vorbei?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Darüber können wir gerne diskutieren – wobei wir die Aufträge des Gemeinsamen Bundesausschusses nicht ändern können, wie Sie wissen. Übrigens: Auch wenn es tatsächlich so wäre, dass die Patienten mittlerweile nicht mehr initial mit einer Monotherapie behandelt würden, sondern alle Patienten sofort mit einer Kombinationstherapie, bedeutete das ja immer noch nicht, dass dies für die Patienten richtig ist. – Bitte, Herr Anlauf.

Prof. Dr. Manfred Anlauf (Bremerhaven):

Mir fällt es jetzt schwer, eine Studie mit harten Endpunkten zu finden, bei der primär mit einer Kombination angefangen wurde. Das heißt: Wenn wir hier rein akademische Fragen stellen, kommen wir nicht weiter.

Hier werden auch 2 Punkte miteinander vermengt, nämlich der Punkt Eskalationstherapie mit dem Punkt „Womit fange ich an?“.

Was auch nicht herausgestellt wird, ist die Tatsache, dass wir bei keiner der publizierten und analysierten Studien wissen, welchen Beitrag die jeweilige Monotherapie und welchen Beitrag die Kombinationstherapie geleistet hat.

Mir ist auch keine Analyse bekannt, in der einmal gezeigt wurde, wie viele Komplikationen in dem einen Arm unter den etwa 50 % oder weniger mit einer Monotherapie behandelten Patienten auftraten und wie viele Prozent bei den Kombinationstherapien auftraten.

Insofern ist die Möglichkeit der Beantwortung der Frage der Leistungsfähigkeit sowohl der Monotherapie als auch der Kombinationstherapie aufgrund der Studienlage erheblich eingeschränkt.

PD Dr. W. Dieter Paar (Bonn):

Sie sagten, Sie hätten keine Möglichkeit, vom Auftrag abzuweichen. Das ist sicher so. Für mich ist aber die Frage, ob Sie nicht zum Beispiel im Berichtsplan festhalten können, dass Sie aufgrund aktueller Therapiegegebenheiten bestimmte andere Aspekte, die die aktuelle Therapie zeigt, mit einbeziehen. Für mich ist das kein Abweichen vom Auftrag, sondern eine im Berichtsplan definierte Ergänzung des Auftrags, den der G-BA an Sie gegeben hat. Insofern glaube ich, dass man das heute auch diskutieren könnte.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ja, natürlich. Wenn ich das ganz kurz erklären darf: Wir haben natürlich die Möglichkeit, in der Beantwortung eines Auftrags dem Gemeinsamen Bundesausschuss zu sagen, dass aufgrund der Bearbeitung eine Situation entstanden ist, die eine Beantwortung dieser Frage in dieser Art und Weise nicht sinnvoll und/oder nicht vollständig erscheinen lässt. Das müssten wir dann allerdings begründen. Das heißt: Wir müssten ganz klar begründen, dass eine Monotherapie als Initialtherapie bei Hypertonie – als Initialtherapie, nicht als alleinige Therapie – in der Medizin nicht mehr eine relevante Frage ist.

Das müssten wir dann ausführen – wenn es so wäre. Allerdings bin ich aufgrund der Stellungnahmen, die wir bekommen haben, und vor allen Dingen aufgrund der zitierten Daten und Studien nicht überzeugt, dass das so ist. – Herr Glaeske.

Prof. Dr. Gerd Glaeske (Universität Bremen):

Ich möchte mich dem Votum von Herrn Anlauf anschließen und noch einmal betonen, dass – ich bin jetzt ganz irritiert, dass das diskutiert wird – in den Empfehlungen der Bluthochdruckliga genau dieses Vorgehen gewählt wird: erst einmal Monopräparate und Monotherapie. Insofern würde man hier interessanterweise hinter das zurückfallen, was vielleicht auch viele pharmazeutische Firmen selber derzeit noch als Darstellung der Therapie wählen und was natürlich möglicherweise etwas von dem abweicht, was wir überraschenderweise oder glücklicherweise in der Verordnungshäufigkeit sehen.

Insofern glaube ich, dass wir diesen Auftrag auch so akzeptieren sollten, wie es notwendig ist. Wenn Aspekte dagegen sprechen sollten, diesen Auftrag bezogen auf die Evidenz zu erweitern, gehe ich davon aus, dass man den G-BA sicherlich auch hätte überzeugen können, die Fragestellung zu verändern.

Ich würde nur gerne ein Thema intensiver diskutieren. Herr Anlauf hat es bereits mit dem Stichwort „Eskalationsschema“ angesprochen. Ich glaube, dass man darüber noch weiter diskutieren muss.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ja, das kommt auch noch.

Prof. Dr. Gerd Glaeske (Universität Bremen):

Das wird die nächste Frage oder eine der weiteren Fragen sein. Gut. – Das Vorgehen als solches finde ich aber nachvollziehbar. Ich halte es auch für richtig, genau diesen Weg zu wählen.

Prof. Dr. Karl Heinz Rahn (Universitätskliniken Münster):

Ich finde, dass Herr Anlauf recht hat. Es gibt keine Endpunktstudien über eine Kombinationstherapie von Anfang an.

Allerdings muss ich Herrn Glaeske etwas korrigieren. In den Empfehlungen der Hochdruckliga und auch in den Leitlinien ist durchaus ausgeführt und diskutiert, unter welchen Umständen es sinnvoll sein kann, die Behandlung mit einer Zweierkombination zu beginnen. Ich meine schon, dass die Fragestellung des Gemeinsamen Bundesausschusses dazu verleiten kann, dass man an der praktischen Wirklichkeit vorbeiplant und vorbeidiskutiert.

Von daher schlage ich vor, dass Sie in Ihren endgültigen Bericht ein Kapitel über die Differenzialtherapie aufnehmen. Mehr als 50 % der Hypertoniker haben Begleitkrankheiten oder Komplikationen, die die Entscheidung für das Mittel der ersten Wahl bei der antihypertensiven Therapie beeinflussen.

Ich finde, Sie sollten auch ein Kapitel über die Kombinationstherapie einfügen. Mehr als 50 % – Sie schreiben es selbst; nach neueren Studien sieht es sogar so aus, dass es mehr als 70 % sind – der Hypertoniker benötigen zum Erreichen des Zielblutdrucks eine Kombination von 2 oder mehr Antihypertensiva. Ich meine schon, dass man das im endgültigen Bericht berücksichtigen sollte.

Prof. Dr. Hermann Haller (Med. Hochschule Hannover):

Zu den Ausführungen von Herrn Rahn lässt sich nichts hinzufügen.

Ich habe aber eine Frage zu der von Herrn Anlauf gerade angesprochenen und jetzt mehrfach erörterten Eskalation, also dem Erreichen der Endpunkte unter Mehrfachtherapie. Wie stellt sich das Institut dazu, dass Aussagen eigentlich nur in Bezug auf Patienten unter Kombinationstherapie möglich sind?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Dass viele Patienten in den Studien eine Kombinationstherapie erhielten, ist ja kein Widerspruch dazu, dass diese Kombinationstherapie in den mir bekannten Studien mit einem bestimmten Präparat angefangen wurde. Das widerspricht sich nicht. Man fängt mit einem Präparat an. Dann gibt es eine bestimmte Eskalation, die bei einer bestimmten Gruppe von Patienten, die von Studie zu Studie unterschiedlich ist, eine Kombinationstherapie erforderlich macht. Dazwischen sehe ich – wenn ich jetzt für das Institut sprechen darf – keinen Widerspruch. Das ist so. – Herr Schwabe.

Prof. Dr. Ulrich Schwabe (Universität Heidelberg):

Alle hier am Tisch sind sich wohl einig, dass die antihypertensive Therapie das Modell einer Kombinationstherapie ist, das wir schon seit sicher 40 Jahren so kennen und lehren und praktizieren. Trotzdem bezieht sich die Frage, die der G-BA an das Institut gestellt hat, auf die Therapie der ersten Wahl. Ich verstehe diesen Auftrag auch so, dass geschaut werden soll: Welche Gruppe soll man als Erstes nehmen? Also: Was gibt es dafür an Evidenz?

Ich würde mir – um den jetzt wieder etwas zerfließenden Diskussionen vorzugreifen – in diesem Bericht als Ergebnis eine klare Aufstellung wünschen: Wir haben soundso viele Studien, die zeigen: Wenn man mit einer Substanz bzw. einer Stoffgruppe anfängt, sind soundso viele Patienten über soundso lange Zeit damit ausreichend therapierbar. Nach der und der Zeit oder nach dem Ende der Studie sind es noch soundso viele. – Das Ganze ist dann auch auf metaanalytischem Niveau zu sehen: Sind es 50 %, sind es 60 % oder vielleicht sogar 70 % – vielleicht auch in Abhängigkeit von der Schwere der Hypertonie oder Ähnlichem?

Die initiale Frage ist jetzt aber ohne Weiteres beantwortbar, glaube ich – unabhängig von dem Gesichtspunkt der Kombination. Wenn diese Frage erweitert werden sollte, was hier ja verschiedentlich diskutiert worden ist, wäre das sicher im Sinne der antihypertensiven Behandlung; denn das gehört dazu. Ohne so etwas kann man keine Hypertonie therapieren.

Prof. Dr. Manfred Anlauf (Bremerhaven):

Herr Schwabe, die Frage, wie viele Patienten mit einer Monotherapie therapierbar sind, kann man aus den Studien nur ganz begrenzt beantworten. Man kann bestenfalls herausfinden, wie viele Patienten die Zielblutdruckwerte erreicht haben. Mir ist aber keine einzige Untersuchung bekannt, in der beispielsweise gesagt wurde, wie viele Komplikationen nur unter Monotherapie und wie viele Komplikationen unter der jeweiligen Kombinationstherapie aufgetreten sind. Wenn man deswegen Therapierbarkeit unter dem Gesichtspunkt der harten Endpunkte sieht, wird man zu keiner Aussage kommen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Zumindest wird die Aussage schwierig; denn es ist ja anzunehmen, dass Patienten, die eine Kombinationstherapie benötigen, schwerer krank sind. Mit einem Vergleich außerhalb des Randomisierungsschemas würde man also unter Umständen einen Fehler machen. Es wäre sicher ein gedanklicher Kurzschluss, dass die Patienten, die unter Kombinationstherapie stehen, häufiger Schlaganfälle und Herzinfarkte erleiden. – Bitte sehr.

Dr. Reinhold Hübner (Takeda Pharma GmbH):

Ich stimme Herrn Anlauf vollkommen zu. Die ausgewählten Studien sind aber zum größten Teil gar nicht geeignet, jetzt die Frage einer initialen Therapie zu beantworten; denn bei vielen dieser Studien – zum Beispiel bei ALLHAT – waren die Patienten mit einer anderen Therapie vorbehandelt, die abgesetzt wurde. Die Fragestellung, was das beste Mittel der ersten Wahl ist, lässt sich deswegen allenfalls an 3 Studien – VHAS, ABCD und MRC – beantworten. Bei der Mehrzahl der Studien waren die Patienten vorbehandelt. Von daher ist die gesamte Fragestellung irgendwo artifiziell.

Hans-Jürgen Lomp (Boehringer Ingelheim Pharma & Co. KG):

Ich möchte das von Herrn Hübner Gesagte noch einmal bestätigen. Bei ALLHAT, der Hauptevidenz in diesem Bericht, geht es um Therapieumstellung – und zwar ohne Auswaschphase – eines älteren komorbiden Kollektivs, das zu 90 % vorbehandelt ist. Das hat mit initialer Monotherapie nichts zu tun. Dass die Art und Weise der Umstellung – mit oder ohne Auswaschphase – und die Art des Kombinationspartners, des Eskalationspartners, hier eine wesentliche Rolle spielen, zeigt sich zum Beispiel schon am Vergleich von ALLHAT zu ANBP2.

Prof. Dr. R. Griebenow (Kliniken der Stadt Köln gGmbH):

Der Begriff der „ersten Wahl“ ist ja nicht scharf definiert. Insofern sollten Sie hier noch einmal klarstellen, dass Sie die initiale Monotherapie meinen; denn „Therapie der ersten Wahl“ könnte durchaus auch mehr bedeuten. Es könnte auch heißen, dass es sich um eine so wertvolle Substanzgruppe handelt, dass Patienten, die unter irgendeiner Therapie eingestellt sind, sogar umgestellt werden müssten. Das wäre ja auch eine denkbare Interpretation. Von daher halte ich es für wichtig, dass das noch einmal klargestellt wird.

Ich möchte mich dem anschließen. Wenn man versucht, das Prinzip der Ersteinstellung auf die Studiensituation abzubilden, sind in den von Ihnen – aus meiner Sicht hinsichtlich des Head-to-Head-Vergleiches ansonsten korrekt – ausgewählten Studien noch 3 Studien übrig, die diese Situation wirklich darstellen. Selbst wenn Sie auf eine Reihe von anderen Studien

verweisen, bei denen vorher die gesamte Medikation abgesetzt worden ist, so handelt es sich doch um Patienten, die vorbehandelt waren und damit sicherlich mit einem anderen Risiko in diese neue Studiensituation hineingegangen sind als solche Patienten, bei denen erstmals eine Therapie begonnen worden ist. Die Vergleichbarkeit ist an der Stelle also sicherlich eingeschränkt.

Ein weiterer Punkt: Am Schluss dieses Verfahrens wird es ja eine Festlegung des G-BA für die heutige Praxis in der Bundesrepublik geben. Vor diesem Hintergrund ist es wichtig, dass das Pferd jetzt nicht vom Schwanz aufgezümt wird. In der Studiensituation ist im Sinne von „Wir wissen ja noch nicht, wie es laufen wird“ mit einer Monotherapie begonnen und dann eskaliert worden.

Wenn Sie die publizierten Studien anschauen, stellen Sie heute fest, dass die Mehrheit der Patienten am Studienende oder im Verlauf der Studie letztlich eine Kombinationstherapie benötigte, um ein definiertes Blutdruckziel zu erreichen. Es ist heute die Aufgabe des Arztes vor Ort, auf jeden Fall dieses definierte Blutdruckziel zu erreichen.

Jetzt stellt sich die Frage: Unter welchen Medikations- und welchen Dosisbedingungen sind diese Studien gelaufen? – Alle diese Studien haben zunächst einmal das Prinzip verfolgt, die initial gewählte Monotherapie in den Hochdosisbereich zu eskalieren. Die Studiendauern lagen im Bereich von plus/minus 5 Jahren. Wenn wir das auf die Situation des behandelnden Arztes abbilden, der einen Patienten über 10, 20 oder 30 Jahre führen muss – und zwar mit der Notwendigkeit, ein Blutdruckziel zu erreichen, wozu er sicherlich nur eine Chance hat, wenn die Nebenwirkungshäufigkeit gering ist –, besteht aus Common-Sense-Gründen sicherlich die Notwendigkeit, die Schwelle für eine Kombination früher anzusetzen, als es in den Studien der Fall war, die zunächst einmal ihre Monotherapie in den Hochdosisbereich geführt haben.

Von daher ist die Zahl derjenigen, die in der Versorgung eine entsprechende Kombination benötigen, mit hoher Wahrscheinlichkeit höher anzusetzen, als es in den Studien der Fall war. Das wird sich allein aus den Studien heraus nicht ableiten lassen, denke ich.

Aus den gesamten Studien können wir allerdings die Schlussfolgerung ziehen, dass es wichtig ist, ein Blutdruckziel zu erreichen. Dazu braucht die Mehrheit schon in den Studien die Kombination. Wenn wir wegen der Nebenwirkungen nicht die initiale Hochdosistherapie unter der Monotherapie favorisieren, wird die Gruppe der Patienten, die eine Kombination benötigen, noch größer werden. Dann geht das in diese Richtung – unabhängig davon, dass wir auch dazu keine Daten haben.

PD Dr. Peter Bramlage (Mahlow):

Ich habe eine Frage zum Alter der Patienten; denn das ist mir nicht ganz klar. Wir haben eine initiale Monotherapie, die sicher für Patienten im Alter von 40 oder 45 Jahren gilt. Dort würde ich im Grunde den Beginn einer Hypertonietherapie ansiedeln. Allerdings haben wir Studien, die an relativ alten Populationen durchgeführt wurden – meinetwegen 65 oder noch älter. Das Problem, dass wir die jüngeren Patienten gar nicht bewerten können, hat das NICE dadurch umgangen, dass es die Blutdrucksenkungen mit einbezogen hat.

Mich interessiert, ob es einen Vorschlag von Ihrer Seite gibt, wie man dieses Thema ein bisschen besser angehen kann, als es im vorliegenden Bericht umgesetzt wurde.

PD Dr. Andrea Siebenhofer (Universität Graz):

In unserem Bericht haben wir ja nicht beabsichtigt, uns auf eine Initialtherapie mit Patienten zu beschränken, die bislang unbehandelt gewesen waren.

Sie haben immer wieder 3 Studien zitiert – ABCD, VHAS und MRC – und gemeint, dass die im Rahmen dieser Studien behandelten Patienten bislang keine Blutdruck senkende Therapie erhalten hätten. Das ist ja nur bei der MRC-Studie der Fall. Bei den beiden anderen Studien gab es ja eine Placebovorbehandlung. Auch die antihypertensive Therapie konnte nicht ausgeschlossen werden. Das ist auch in mehreren Stellungnahmen übereinstimmend gesagt worden.

Das heißt: Unser Ziel war und ist die Bewertung der Initialtherapie mit dem Antihypertensivum der ersten Wahl, das den besten nachgewiesenen Nutzen hat. Dafür braucht man sich nicht auf unbehandelte Patienten einzuschränken.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Danke schön. – Die Frage von Herrn Bramlage, wie wir mit dem Surrogatparameter Hypertonie bzw. Blutdruck umgehen, ist allerdings nicht beantwortet worden. Deshalb will ich das übernehmen.

Wir betrachten den Blutdruck bisher als einen Surrogatparameter. Das heißt: Die Senkung des Blutdrucks hängt einerseits von der Dosis und andererseits von der Anzahl der eingesetzten Antihypertensiva ab. Natürlich ist er auch von dem Umfeld des Patienten abhängig – also letztendlich von der Compliance, obwohl ich dieses Wort nicht liebe. Daher ist es sehr schwer, diesen Surrogatparameter unmittelbar und direkt auf harte klinische Endpunkte in solchen Studien zu übermitteln.

Ich weiß, dass das NICE das für junge Patienten gemacht hat, weil sie gesagt haben, dass sie einen Mangel an harten Endpunkten hätten. Das ist ja auch richtig.

Ich glaube, dass wir momentan dazu tendieren – das kann sich aber ändern –, darauf zu verweisen, dass wir in der Gruppe der jüngeren Patienten keine Studien mit so genannten patientenrelevanten Endpunkten haben. Das ist momentan der Stand. Wie gesagt könnte sich das aber noch ändern.

Wenn wir jetzt dahin gehen würden, uns diesbezüglich den Blutdruck anzuschauen, kann man natürlich fragen: Warum machen Sie das nicht bei über 80-jährigen Frauen? Warum tun Sie das nicht bei irgendwelchen anderen Untergruppen? – Dann wird das Ganze uferlos und nicht mehr begründbar. – Jetzt ist Herr Anlauf an der Reihe.

Prof. Dr. Manfred Anlauf (Bremerhaven):

Hier vermengen sich eine Reihe von Gesichtspunkten. Lassen Sie mich einmal mit dem Zielblutdruck anfangen. Herr Sawicki, ich glaube, dass man nach der letzten Analyse der Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration nicht mehr sagen kann, dass das ein reiner Surrogatparameter ist.

Hier sind die harten Endpunkte ja auf die Differenz zwischen den Behandlungsarmen bezogen worden. Man mag darüber streiten, ob es sinnvoll war, alle Studien einzubeziehen, die an Nichthypertonikern durchgeführt worden sind. Vom Vorgehen her hat sich eine solche Strategie, die erreichten Blutdruckwerte mit zu berücksichtigen, aber schon vorher abgezeichnet.

Es gibt ähnliche Meta-Analysen von Herrn Staessen, der immer wieder darauf hingewiesen hat, dass die erreichten Blutdruckwerte und die Differenz wichtig sind. Die Trialists haben das 2003 in einer Publikation auch zumindest suggeriert. Jetzt ist erstmals eine formale Meta-Regressionsanalyse durchgeführt worden – mit dem sicherlich für sehr viele überraschenden Ergebnis, dass die Sartane nicht so gut wie die ACE-Hemmer in der Lage sind, KHK-Komplikationen zu vermeiden.

Mein Vorschlag wäre – das hätte den großen Vorteil, dass man auf diese Weise auch bestimmte Subgruppenprobleme wie beispielsweise das Nichtansprechen der Schwarzen auf ACE-Hemmer unterbringen könnte –, die Analyse noch einmal unter Berücksichtigung der Blutdruckdifferenzen in den Behandlungsarmen zu wiederholen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ihr Vorschlag ist also, dass wir eine Meta-Regressionsanalyse unter Einbeziehung der Blutdruckwerte machen. – Der Blutdruck ist sicher ein Surrogat. Es ist die Frage, ob er ein valides Surrogat ist oder nicht.

Prof. Dr. Manfred Anlauf (Bremerhaven):

Ja, genau.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Wenn das nicht zu Schlaganfällen und Herzinfarkten führen würde, würde uns die Höhe des Blutdrucks ja gar nicht interessieren.

Zunächst frage ich aber: Sollen wir das direkt im Anschluss an diesen Punkt diskutieren? Es geht nämlich mehr in Richtung Ergebnisse. Oder sollen wir es unter dem entsprechenden Tagesordnungspunkt ansprechen? Mir ist es egal, wann wir das diskutieren. Ich bin da emotionslos. Eigentlich gehört es mehr zur Bewertung der Daten. – Gut, dann machen wir das nach der Lunchpause im Rahmen der Diskussion der Ergebnisse. Sind Sie damit einverstanden?

Prof. Dr. Manfred Anlauf (Bremerhaven):

Dann würde ich jetzt aber ganz gerne noch etwas ergänzen. Hier wurde angemerkt, dass die jüngeren Patienten unproportional schlecht repräsentiert sind. Das taucht auch in vielen Meta-Analysen immer wieder als Bemerkung auf. NICE hat ein anderes Vorgehen gewählt. Auch in dem Cochrane-Report zu den Betablockern wird ausdrücklich gesagt, dass man über die Jüngeren eigentlich nicht genau Bescheid weiß.

Dieser Punkt ist mir im Abschlussbericht viel zu wenig herausgearbeitet worden. Im Gegenteil: Weil Sie die breite Altersspanne angeben – beispielsweise fängt es in der UKPDS-Studie mit 25 Jahren an, glaube ich –, hat der unbedarfte Leser den Eindruck, dass eigentlich alle Altersgruppen ganz gut repräsentiert sind.

Das ist aber doch nicht der Fall. Vorwiegend wurden nun einmal ältere Patienten einbezogen. Das hat auch strategische Gründe. So hat die Pharmaindustrie gesagt: Bei den älteren Patienten gibt es einfach mehr Komplikationen; da können wir in kürzerer Zeit an einer kleineren Gruppe mehr harte Endpunkte erwarten. – Daher hat man sich vorwiegend diesen Patienten zugewandt.

In Bezug auf die Frage, mit welchem Therapeutikum man bei jungen Patienten beginnt, haben wir meines Erachtens aber eine ganz besonders große Verantwortung. Man kann nicht sagen: Wir haben dieses Problem mit erledigt.

Julia Schiffner-Rohe (VfA):

Ich habe noch eine konkrete Rückfrage zu dem Kommentar von Frau Siebenhofer. Mir persönlich ist nicht klar – ich bin keine Medizinerin; vielleicht liegt es daran –, warum ein Patient, der eine Initialtherapie bekommt, schon vorher über mehrere Jahre oder Monate hinweg eine Therapie bekommen haben darf. Könnten Sie mir das bitte erklären?

PD Dr. Andrea Siebenhofer (Universität Graz):

Das ist auch schon die Antwort. Natürlich darf er vorher vorbehandelt sein. Wir haben ja nur die Initialtherapie des Antihypertensivums untersucht. Das war nur die Antwort auf die Herren, die gemeint haben, auf die Fragestellung wäre dann richtig eingegangen worden, wenn wir uns ausschließlich bislang nicht vorbehandelte Hypertoniker ausgesucht hätten.

Julia Schiffner-Rohe (VfA):

Ich muss ganz ehrlich gestehen, dass ich das nicht verstehe. Für mich ist eine Initialtherapie das erste Mal, dass ich mit einer Therapie konfrontiert werde.

Prof. Dr. Karl Heinz Rahn (Universitätskliniken Münster):

Ich glaube, da kann ich Ihnen direkt antworten. Die meisten Hypertoniker bei uns sind heute vorbehandelt. Bei den meisten von ihnen hat sich in dieser Phase schon die spätere Komplikation KHK oder eine zerebrale Durchblutungsstörung angebahnt. Es ist durchaus vorstellbar, dass die Art der Behandlung in der Vorphase Einfluss auf die Häufigkeit und die Art der Komplikationen hat, die dann während der Studie eintreten.

Das ist allerdings ein Streit um des Kaisers Bart, glaube ich. Wir werden bei uns nie genügend Patienten für große Interventionsstudien bekommen, die nicht vorbehandelt sind. Das ist eine große Ausnahme.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Danke schön. So sind auch die meisten Studien durchgeführt worden.

Prof. Dr. Hermann Haller (Med. Hochschule Hannover):

Wir sind noch bei den Methoden und haben über die Eskalationsstrategien geredet; das ist ein ganz wichtiger Punkt.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Das kommt noch.

Prof. Dr. Hermann Haller (Med. Hochschule Hannover):

Das heißt, wir werden es noch einmal aufgreifen?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ja.

Prof. Dr. Hermann Haller (Med. Hochschule Hannover):

Dann würde ich mich dann melden.

Prof. Dr. Heribert Schunkert (Med. Klinik Lübeck):

Ich glaube, wir haben es trotzdem mit einer gewissen begrifflichen Unschärfe zu tun. Hier steht: „Therapie der ersten Wahl“. Das kann eine Therapie eines naiven Patienten sein. Eine initiale Therapie bedeutet nicht notwendigerweise eine Therapie naiver Patienten. Es kann möglicherweise eine Kombinationstherapie darstellen.

Für das Verständnis des Berichts ist es wichtig, dass Sie definieren, was Ihr Verständnis wiederum der Therapie der ersten Wahl ist. Denn es gibt offensichtlich eine ganze Palette von Interpretationen, die bis hin zur Therapie mit dem besten Antihypertensivum reicht. Insofern kann man den Bericht meines Erachtens nicht richtig verstehen, wenn man nicht versteht, was mit „erster Wahl“ gemeint ist.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Vielen Dank. Wir greifen diese Anregung auf. Es scheint wohl notwendig zu sein, dass man diesen Begriff näher einengt, wobei es meiner Meinung nach nicht so sinnvoll ist, dass wir unsere eigene Definition formulieren. Man müsste eher schauen, wie die Studien, die durchgeführt wurden, dies interpretiert haben. Sonst können wir die Studien nicht weiterverwerten. Also, das werden wir etwas genauer darstellen. – Herr Trampisch, bitte.

Prof. Dr. Hans J. Trampisch (Ruhr-Universität Bochum):

Ich möchte auf die Anmerkung von Herrn Anlauf bezüglich der jüngeren Patienten und der Zielgrößen zurückkommen; das ist vielleicht der nächste Punkt. Es ist doch ganz klar, dass man bei jüngeren Patienten, bei 25-Jährigen Mortalität nicht als Endkriterium nehmen kann. Das heißt, Sie müssen bei jüngeren Patienten andere Zielkriterien nehmen. Da stellt sich wieder die Frage, ob der Blutdruck ein geeignetes Zielkriterium ist oder nicht. Zu sagen, wir hätten keine Mortalitätsstudien, hieße, das Kind im Badezimmer auszugießen – oder wie das

Sprichwort heißt. Also, das ist natürlich keine Regel. Wenn man etwas zu Jüngeren aussagen will, dann kann man Mortalität vermutlich nicht als Endkriterium nehmen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ja, aber was sollte man dann nehmen?

Prof. Dr. Hans J. Trampisch (Ruhr-Universität Bochum):

Das ist die Frage.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Wenn man den Blutdruck nimmt, dann wird es davon abhängen, wie man die Patienten behandelt, also mit welcher Dosis und mit welcher Kombination.

Prof. Dr. Manfred Anlauf (Bremerhaven):

Entschuldigung, dass ich einfach so dazwischenrede; ich bin auch angesprochen worden. – Es gibt eine Reihe von anderen Komplikationen, die im MRC Trial unter anderem an Jüngeren durchaus genommen wurden, wobei klar ist, dass die Mortalität hier nichts hergibt. Aber es können KHK oder die leichten und sogar die größeren Schlaganfälle etwas hergeben. Es hängt auch ein bisschen davon ab – das ist eine weitere Einschränkung des Vorgehens –, welche Schweregrade der Hypertonie wir noch einbeziehen.

Wir tun hier immer so, als würden wir über die Hypertonietherapie sprechen. Wir müssen uns aber darüber im Klaren sein – und das wäre vielleicht auch noch eine Ergänzung im Bericht –, welche Patienten in den Studien ausgeschlossen wurden. Wenn sie eine bestimmte Höhe des Blutdrucks überschreiten, dann muss der Patient aus ethischen Gründen herausgenommen werden. Also, die Hypertoniepatienten, mit denen ich mich noch vor 20 oder 30 Jahren in der Klinik habe herumschlagen müssen und die auf den Stationen an Herzinsuffizienz gestorben sind, die kommen in den Studien nicht mehr vor. Da, wo die Hypertonie tatsächlich wie eine maligne Erkrankung ist, können wir nichts mehr sagen, weil diese Studien wegen der guten Effizienz der Therapie nicht mehr gemacht werden können.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ja, Gott sei Dank ist es so. Danke schön. – Frau Siebenhofer.

PD Dr. Andrea Siebenhofer (Universität Graz):

Studien zu allen Altersgruppen gibt es für sehr wenige Fragestellungen, z. B. für die Statine, als hätten wir ein ganz generelles Problem mit der Übertragbarkeit der verschiedenen

Ergebnisse. Das heißt, dann müsste man auch bei den Statinen Änderungen vornehmen; das ist nur ein Beispiel. Also, wie sollen wir generell mit diesem Problem umgehen?

Prof. Dr. Manfred Anlauf (Bremerhaven):

Wenn wir eine Therapie für einen Risikofaktor initiieren, den wir möglicherweise auf Jahrzehnte vorprogrammieren, dann haben wir eine so extreme Verantwortung in Bezug auf die Sicherheit, dass wir z. B. in der Hochdruckliga – das waren die ersten Empfehlungen zu der so genannten milden Hypertonie – von dem Prinzip abgewichen sind, bestimmte Gruppen vorzuschlagen. Vielmehr haben wir nur die Substanzen genannt, für die es kontrollierte Studien gab. Denn wir haben uns gesagt: Wir sind bei diesen Substanzen auf der sicheren Seite.

Und das war gut so. Denn als das Practolol kam, war das Practolol nicht dabei, und wir haben keinen Patienten mit Practolol oder mit Mibefradil bei Kalziumantagonisten umgebracht.

Also, je weiter wir in den Altersgruppen runtergehen, desto größer sind die Sicherheitsanforderungen, die wir an diese Risikofaktorenmedizin stellen müssen. Und deshalb müssen wir die Gruppen auch getrennt voneinander betrachten.

Prof. Dr. R. Griebenow (Kliniken der Stadt Köln gGmbH):

Frau Siebenhofer, der G-BA wird eine Stellungnahme oder einen Beschluss herausgeben, der später auf Therapiesituationen bei Patienten anzuwenden ist. Da müssen wir einfach zur Kenntnis nehmen: Die Studienlandschaft dort ist heterogen. Was Sie sagen, heißt auf gut Deutsch: Was kommt denn raus, wenn wir in irgendeiner x-beliebigen Situation mit einer Substanz A anfangen? – Diese x-beliebige Situation stellt sich in der Klinik so nicht.

Initiale Monotherapie beinhaltet aus medizinischer Sicht den unbehandelten Patient, der erstmals behandelt wird; das sind einige Studien.

Dann gibt es die Situation, dass die Therapie ohne Auswaschphase umgestellt wird. Das gibt es auch klinisch, wenn Sie eine anhaltende Wirkung behalten müssen, aber aus welchen Gründen auch immer beschließen, dass Sie die Substanzklassen wechseln wollen.

Das, was in den Studien zahlreich passiert ist, dass Sie einfach alles absetzen und neu anfangen, gibt es klinisch nahezu nicht. Das ist eine aus Studiengründen nachvollziehbare künstliche Situation gleichwohl. Das heißt, wir müssen uns schon darauf einigen, was wir unter initialer Monotherapie verstehen, und deswegen leitete ich mein Statement wie folgt ein: Es ist sicherlich wichtig, und ich würde die Einschränkung auch begrüßen, wenn Sie sagen:

Wir möchten dazu Stellung nehmen, wie der Patient, der bisher völlig unbehandelt war, erstmals behandelt wird. – Alles andere wird sicherlich schwierig.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Wir müssen jetzt weitermachen. Ich schließe also zu diesem Punkt die Rednerliste. – Herr Bramlage.

PD Dr. Peter Bramlage (Mahlow):

Ich möchte den Punkt „Jüngere Patienten und Nebenwirkungen“ noch mal ergänzen. – Ich finde, dass in dem Vorbericht der Punkt Nebenwirkungen auf Basis von RCTs behandelt wurde, was nicht ganz optimal ist; so will ich es abgemildert sagen. Dies gilt gerade im Hinblick auf jüngere Patienten. Was bedeutet das für den Patienten, der ab seinem 40. Lebensjahr 20 Jahre Diuretika nimmt, im Rahmen der Diabetesentwicklung im Hinblick auf Morbidität und Mortalität?

Also, ich bin heute 38. Für mich ist es insofern nicht egal, ob ich mit 60 einen Diabetes habe oder nicht. Ich denke, die Evidenzlage, die dazu herangezogen wurde, ist nicht die bestverfügbare, sondern sie ist insuffizient, weil die RCTs das gar nicht leisten. Da müssen eine Spontanberichterstattung und andere Datenquellen her, die die Hersteller und das BfArM haben. Also, es sind sicherlich Datenquellen da, um diese Frage suffizient zu beantworten, und diese ergänzen und ersetzen sicherlich zum Teil auch die Aspekte der Blutdrucksenkung, die man singularär sozusagen als Surrogat deklassieren kann.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Auf den Punkt „Diabetes und Nebenwirkungen“ kommen wir noch, allerdings eher im Ergebnisteil. Das heißt, jetzt sind wir noch im Berichtsteil.

PD Dr. Peter Bramlage (Mahlow):

Aber es wäre ein Punkt, der methodisch in Richtung Nebenwirkungen geht. Denn die Nebenwirkungen sind nicht adäquat beurteilt worden. Und das ist auch im Berichtsplan nicht besser verankert.

Dr. Julia Möbius (Solvay Arzneimittel GmbH):

Neben den Nebenwirkungen ist auch auf die Compliance gerade bei jüngeren Patienten zu achten. Da gibt es einige Probleme, z. B. durch starke Diurese oder Impotenz, die gerade bei jüngeren Patienten zu beachten sind und mit der Compliance einhergehen. Also, diese könnte als zusätzlicher Maßstab mehr berücksichtigt werden, um Daten für jüngere Patienten sinnvoll auszuwerten.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Haben Sie das in Ihrer Stellungnahme zitiert?

Dr. Julia Möbius (Solvay Arzneimittel GmbH):

Nein, diesen Punkt habe ich eben ergänzt. Auf Compliance bin ich in unserer Stellungnahme allerdings eingegangen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Haben Sie uns Daten bzw. Zitate, die sich darauf beziehen, mitgeliefert?

Dr. Julia Möbius (Solvay Arzneimittel GmbH):

Ja, da habe ich beispielsweise ein Zitat von Van Wijk mitgeliefert.

Prof. Dr. Arne Melander (Schweden):

I'm sorry I have to make this comment in English. My German is enough for understanding but not entirely complete for making a correct statement. There is a German saying that we have always been using in Sweden, partly as a joke, partly to be serious: Warum es einfach machen, wenn es so wunderbar kompliziert geht?

I think this saying illustrates the whole issue. What this report from IQWiG is all about is trying to respond to a rather simple question. What some of us in this audience have tried to do over and over again is to complicate the issue so much that we will never get a response to the issue. And the complication is of course that you have two options: Either hypertension is a disease in itself, so that you should treat millimetre per millimetre. And then it would be very simple, because then you just have to measure blood pressure. The problem is that beta-blockers have shown to be inferior to others. Alpha-blockers have shown to be inferior to other anti-hypertensives. And there is more evidence that there are differences between various drugs, not in terms of blood-pressure-reduction, but in terms of preventing cardiovascular diseases.

And we either have to except that and then we have to except that the only way to approach the issue is to make this kind of analyses to see all the differences in the preventive capacity between different anti-hypertensive-drugs. It will never be possible to end up with a perfect report saying that this is the number one drug. But I think that the evidence presented is more than enough to say that there is one group of drugs that have never been shown to be inferior to any other in terms of preventing cardiovascular diseases but rather often have been shown to be superior to other drugs.

For me that is the issue. I should have said that I have been an external reviewer and I think that it would be very difficult to make a better report than the prevalent one that we have to face. It will never be perfect. But I would like to hear any kind of argument against the very issue. Are there differences between anti-hypertensive drugs in terms of preventing cardiovascular diseases, yes or no?

If yes, what is the evidence, that one is better than the other? I think the evidence is pretty clear. I haven't been able to squeeze out from any kind of previous comment an argument to the contrary.

I'm sorry that I couldn't make this in German, but I hope you understand me nevertheless. I should have made this in Swedish of course. Sorry.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Vielen Dank. – Wir müssen jetzt zum nächsten Punkt weitergehen.

(Prof. Dr. Barbara Sickmüller [Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.]: Ich hatte mich aber noch gemeldet!)

– Ich gebe ja immer noch beim Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie.

Prof. Dr. Barbara Sickmüller (Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.):

Ich danke Ihnen herzlich, Herr Prof. Sawicki.

Ich möchte noch einmal auf die Nebenwirkungen eingehen, weil mir das sehr am Herzen liegt. Wir hatten darüber schon bei anderen Gelegenheiten diskutiert.

Die Nebenwirkungen sind aus den klinischen Studien – dies gilt insbesondere für seltene Nebenwirkungen – nicht abbildbar und nicht herausfindbar. Deshalb machen wir mit sehr viel Aufwand Pharmakovigilanz. Von daher schlage ich vor und bitte darum, dass die so genannten Fachinformationen oder Zusammenstellungen der Produktmerkmale als Teile in die Methoden mit aufgenommen werden, um Hinweise auf und Aussagen zu Nebenwirkungen abzugeben bzw. zu machen. Diese sollten als Informationen dem Zulassungsverfahren entnommen werden und in die Berichte einfließen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Sehen Sie, Frau Sickmüller, das habe ich befürchtet: Jetzt geht es weiter. – Herr Kaiser.

Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):

Frau Sickmüller, wie sollen wir mit dem Umstand umgehen, dass es in den Fachinformationen einerseits innerhalb einer Fachinformation unterschiedliche Erhebungsmethodiken gibt und dass es andererseits zwischen verschiedenen Fachinformationen je nach Alter der Fachinformationen unterschiedliche Erhebungsmethodiken auch von derselben Substanz gibt? Wie sollen wir damit umgehen, dass die Nebenwirkungen nicht nur bei Patienten mit Bluthochdruck, sondern auch in anderen Einsatzgebieten erhoben sind? Ich gehe nicht davon aus, dass das zwischen diesen Patientengruppen vollständig übertragbar ist. Und wie sollen wir damit umgehen, dass die Daten auch im Rahmen eines Off-Label-Uses erhoben worden sind, obwohl wir uns nicht auf den Off-Label-Use, sondern auf die bestimmungsgemäße Anwendung beziehen wollen? Wie schlagen Sie vor, dass wir dieses methodische Problem lösen?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Eine Ergänzung durch Herrn Glaeske.

Prof. Dr. Gerd Glaeske (Universität Bremen):

Frau Sickmüller, was aus den Fachinformationen nicht herauskam, ist die vergleichende Bewertung der Risiken und der Verträglichkeit. Ich habe eine arzneimittelbezogene Darstellung und mitnichten einen Vergleich bezogen auf die Gruppe. Ich denke, das ist das Wesentliche. Ich brauche schließlich relative Darstellungen und relative Vergleiche, aber keine absoluten Aufzählungen von ganz bestimmten UAWs oder ganz bestimmten anderen Merkmalen bezogen auf ein einziges Arzneimittel.

Prof. Dr. Barbara Sickmüller (Bundesverband der Pharmazeutischen Industrie e. V.):

Ich stimme Ihnen zu, dass die Daten zu Nebenwirkungen und insbesondere zu seltenen Nebenwirkungen, die in den Fachinformationen drinstehen, genau die Probleme aufwerfen, die Sie geschildert haben. Aber wollen Sie sie negieren, da man sie aus klinischen Prüfungen nicht erhält?

Prof. Dr. Ulrich Schwabe (Universität Heidelberg):

Auch in unserem Bericht der Arzneimittelkommission haben wir vorgeschlagen, dass die Frage der Verträglichkeit und der Nebenwirkungen als ein wichtiges Zielkriterium in ähnlicher Form, wie es im NICE-Bericht gemacht worden ist, stärker berücksichtigt werden sollte. Wir wissen alle, dass gerade die Hypertonie keine klinischen Symptome macht, solange sie keine Komplikationen hat, und dass die Verträglichkeit ein ganz entscheidender

Punkt für die Einnahme dieser Substanzen ist. Das ist keine Frage; ich weiß nicht, ob dieser Punkt nachher noch einmal kommt.

Für die Erfassung der Zielgröße Verträglichkeit bzw. Nebenwirkungen, Studienabbruch sind verschiedene Modelle denkbar. Dazu könnte Herr Trampisch aus methodischer Sicht noch bessere Vorschläge aufzeigen.

Ihr Vorschlag allerdings, Frau Sickmüller, ist mit wissenschaftlichen Kriterien nicht zu begründen. All diese Dinge, die in diese Fachinformationen aufgrund des Zulassungsverfahrens hineingeschrieben werden, sind in der Regel Studien entnommen; sie sind ja nicht ausgedacht. Insofern ist es eine Sekundärquelle. Ich kann mir überhaupt nicht vorstellen, wieso Sie – wir wollen heute eine wissenschaftliche und keine formale Diskussion führen – einen sekundär beschriebenen Umstand zur Auswertung vorschlagen. Das kann sich auch der BPI nicht leisten.

Dr. Ansgar Resch (Pfizer):

Ich wollte die Debatte noch einmal eröffnen – –

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ich denke, wir wollten sie gerade schließen.

Dr. Ansgar Resch (Pfizer):

Ich glaube, es ist ein wichtiger Punkt, den ich ergänzen möchte.

Meiner Meinung nach bewegen wir uns in einem Spannungsfeld: Einerseits wollen wir die Effekte unterschiedlicher Substanzen isolieren und korrekt darstellen. Andererseits stehen wir vor dem Problem der Verfügbarkeit von Daten. Nicht zu jeder Fragestellung haben wir die Studie, die ein Problem umfassend darstellt. Und natürlich geht es um die Relevanz der Fragestellung; das ist in der Diskussion zu den Kombinationssubstanzen schon angeklungen.

ALLHAT ist sicherlich eine Studie, die zwar viele Kritikpunkte aufgeworfen hat, aber es ist auch eine sehr große Studie. Ich möchte an dem Punkt anregen, weitere Studien – es geht ja um den Berichtsplan und um die Eskalationstherapie der Zeit – mit aufzunehmen und so einen Landmark Trial wie die ASCOT-Studie nicht völlig unberücksichtigt zu lassen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Danke schön. Das werden wir noch diskutieren. – Herr Lange.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG):

Ich weiß jetzt nicht genau, ob wir über einzubeziehende Studien oder über Nebenwirkungen sprechen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Wir sprechen momentan über alles.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG):

Dann will ich einen generellen Punkt dazu machen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Es ist Schluss. Du hast das letzte Wort.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG):

Okay, das ist wunderbar.

(Zuruf Hans-Jürgen Lomp [Boehringer Ingelheim Pharma & Co. KG]:
Herr Sawicki, ich melde mich schon seit ungefähr einer halben
Stunde! Ich weiß nicht, warum ich nicht drankomme!)

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

– Weil ich es nicht bemerkt habe.

Hans-Jürgen Lomp (Boehringer Ingelheim Pharma & Co. KG):

Ich habe aufs Knöpfchen gedrückt. Ich denke, das sehen Sie.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Nein, das sehe ich nicht. Dass Sie aufs Knöpfchen drücken, um sich zu melden, ist wirkungslos. Sie müssen sich anders bemerkbar machen.

Hans-Jürgen Lomp (Boehringer Ingelheim Pharma & Co. KG):

Demnächst. – Aber ich komme noch einmal nach Herrn Lange dran, oder?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ja, Sie kommen noch mal dran. – Das vorletzte Wort hat jetzt Herr Lange.

(Heiterkeit)

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG):

Bei dieser Diskussion, ob man für diese Bewertung der Wirksamkeit oder der Verträglichkeit unerwünschter Ereignisse andere Evidenz braucht, verstehe ich immer nicht – und das wird hier bei der Hypertonie besonders deutlich –, was eigentlich die Rationale dafür ist. Wir haben hier Studien, die den Endpunkt Mortalität betrachten, und wir sind uns einig, dass wir für diesen Vergleich randomisierte Studien brauchen. Das Sterben ist allerdings das schlimmste unerwünschte Ereignis, das man sich vorstellen kann.

Das heißt, wenn ich sage: „Ich brauche für die Wirksamkeit und die Mortalität RCTs, aber für das unerwünschte Ereignis und die Verträglichkeit (Mortalität) kann ich irgendetwas anderes nehmen“, dann ist das doch absurd. Das entbehrt doch jeglicher Logik.

Da wir hier Studien mit Hunderttausenden von Patienten haben, wird es doch möglich sein, dort die tatsächlich relevanten Nebenwirkungen und Verträglichkeitsprobleme auch zu erfassen. Es kann doch nicht sein, dass man auf andere Evidenz zurückgreifen müsste. Und wenn es dann um solch extrem seltene Ereignisse geht, dann muss man sich über die Relevanz dieser extrem seltenen Ereignisse Gedanken machen. Dass man ein und denselben Endpunkt nur deshalb, weil man ihn einerseits „Wirksamkeit“ und andererseits „unerwünschtes Ereignis“ nennt, mit einer unterschiedlichen Methodik bewerten soll, habe ich noch nie begriffen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Herr Lomp, Sie haben jetzt das vorvorletzte Wort. Jetzt ist wirklich Schluss. Wir machen noch 2 Wortmeldungen. Sonst kommen wir nicht durch.

Hans-Jürgen Lomp (Boehringer Ingelheim Pharma & Co. KG):

Ich komme noch einmal auf Frau Siebenhofer und die Diskussion zur initialen Monotherapie zurück. – Der Vorbericht zurzeit – jedenfalls ganz klar die zusammenfassenden Abschnitte, aber auch ansonsten – subsumiert Ersteinstellung, Zweiteinstellung, Umstellung, Umstellung nach oder mit Auswaschphase, Alter, Komorbidität unter einen Begriff. Nach Evidence-Based Medicine müsste das begründet werden.

Zur Relevanz ein Beispiel; das klassische Beispiel kennt hier jeder: ALLHAT-Studie. Da sieht man bei Lisinopril versus Chlorthalidon im ersten halben bzw. ersten Jahr diesen massiven Unterschied zugunsten von Chlorthalidon in Bezug auf Herzinsuffizienz. Danach, die restlichen 5 Jahre, ist nichts mehr. Genauso sieht man im ersten halben bzw. im ersten Jahr die massiv schwächere Blutdrucksenkung unter Lisinopril.

Die Frage, die sich stellt, lautet: Kann ich diese ALLHAT-Resultate bezogen auf diesen Vergleich mit wirklichen Ersteinstellungen verallgemeinern? Kann ich diesen Vergleich verallgemeinern auf Umstellung nach Auswaschphase? Kann ich ihn für ein junges, nicht komorbides Kollektiv verallgemeinern? – Das sind Fragen, die nach Evidence-Based Medicine zu diskutieren wären, bevor man so eine Verallgemeinerung macht, aber diese Diskussion vermisste ich im Bericht, und ich vermisste auch – –

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Wir sind jetzt aber beim Berichtsplan.

Hans-Jürgen Lomp (Boehringer Ingelheim Pharma & Co. KG):

Genau.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Danach kommen wir zur Pause, danach zu Ergebnissen, und dann kommen wir zur Interpretation der Ergebnisse. Also, Sie sind jetzt am Ende der Veranstaltung.

Hans-Jürgen Lomp (Boehringer Ingelheim Pharma & Co. KG):

Ich wollte gerade den Satz zum Berichtsplan sagen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Bitte.

Hans-Jürgen Lomp (Boehringer Ingelheim Pharma & Co. KG):

Und der Punkt ist, dass dieser entscheidende Punkt auch im Berichtsplan überhaupt nicht erwähnt wurde. Das heißt, vom Standpunkt des Berichtsplans war es völlig unklar, wie das zu diskutieren ist oder wie das untersucht werden sollte.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Entschuldigung. – Wie was untersucht werden sollte? Wie die unterschiedliche Art der Therapie untersucht werden sollte?

Hans-Jürgen Lomp (Boehringer Ingelheim Pharma & Co. KG):

Die Subsumierung verschiedener Szenarien unter dem Begriff „initiale Monotherapie“. – Das ist die Diskussion, die wir eben teilweise hatten, die dann aber auf die 3 Studien, die es zur möglichen Ersteinstellung gibt, reduziert wurde.

Das war aber nicht der Punkt. Der Punkt ist die Verallgemeinerung von Studien über Evidenz, die es gibt. Und Evidenz, die es gibt, bezieht sich primär auf Therapieumstellung. Da stellt sich die Frage: Wie kann man die verallgemeinern? Und: Ist sie verallgemeinerbar?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Richtig. Das ist eine Frage der Interpretation der Ergebnisse, und dazu kommen wir noch. Ich sehe ein, dass dieser Punkt der initialen Monotherapie in der Behandlung der Hypertonie zu wenig beschrieben wurde. Was wir darunter verstanden haben, entspricht dem, was durch die Studien definiert wurde. Das ist von Studie zu Studie etwas unterschiedlich. Wir haben dies zusammengefasst, aber wir werden dies etwas besser beschreiben, sodass es klarer wird.

Nun liegen noch zwei Wortmeldungen vor. Danach gehen wir unwiderruflich zum nächsten Punkt, selbst wenn sich Frau Sickmüller melden würde.

Prof. Dr. Hermann Haller (Med. Hochschule Hannover):

Welcher ist der nächste Punkt? Das möchte ich vor meiner Frage wissen.

(Heiterkeit)

Es wird immer gesagt: Das ist jetzt die letzte Äußerung. – Aber auf welchen Punkt bezieht sich das?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Die vorletzte Äußerung jetzt.

Prof. Dr. Hermann Haller (Med. Hochschule Hannover):

Nein, so meine ich das nicht. Welches ist der nächste Punkt? Wo sind wir gerade? Sind wir von TOP 2.2 zu TOP 2.3 gesprungen?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Wir sind jetzt bei TOP 2.1.

Prof. Dr. Hermann Haller (Med. Hochschule Hannover):

Sehr schön. Dann werde ich mich zu TOP 2.2 äußern.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Wir sind noch nicht sehr weit gekommen.

Dann kommen wir jetzt einen Punkt weiter, und ich rufe

Tagesordnungspunkt 2.2: Ein-/Ausschlusskriterien

auf.

Anne-Kathrin Stich (IQWiG):

Wir sind jetzt bei den Ein- und Ausschlusskriterien des Berichtsplans. Da haben wir 2 wesentliche Punkte aus den Stellungnahmen herausgezogen, die immer wieder genannt wurden. Das war zum einen das Eskalationsschema und zum anderen die Wahl des Studientyps.

Wir würden jetzt gerne mit Ihnen das Eskalationsschema diskutieren. Diesbezüglich wurde kritisiert, dass Überkreuztherapien ausgeschlossen worden sind, und in dem Zusammenhang wurde genannt, dass die ANBP2-Studie eingeschlossen werden sollte, wobei das schon zu den Ergebnissen gehört. Was uns bei den vorgebrachten Aspekten zum Thema Eskalationsschema unklar bleibt, ist, wie ein insgesamt fairer Vergleich bei ungleichem Eskalationsschema aussehen soll.

Diese Frage möchten wir gerne mit Ihnen diskutieren.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ich möchte sehr bitten, dass wir nur diesen Punkt diskutieren, auch wenn man gleichzeitig andere Gedanken hat.

Hans-Jürgen Lomp (Boehringer Ingelheim Pharma & Co. KG):

Ich würde die umgekehrte Frage stellen: Inwiefern bietet ein gleiches Eskalationsschema einen fairen Vergleich der Initialtherapie?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ich verstehe die Frage nicht so ganz.

Prof. Dr. Hans J. Trampisch (Ruhr-Universität Bochum):

Ich habe auch angedeutet, dass ich das nicht verstehe. Es ist ja so – Sie haben es auch mehrfach gesagt –: Die einzige Aussage, die Sie aufgrund des Ergebnisses dieser Untersuchung machen können, ist: Mit welcher Therapie soll ich beginnen? – Die Frage lautet aber nicht: Mit welchem Kombinationspartner soll ich beginnen, oder welche Kombination folgt danach?

Um es einmal ganz extrem auszudrücken: Wenn Sie nicht wüssten, dass Sie wirksame Therapien haben, dann könnten Sie vielleicht auch eine Placebothherapie als Anfang und als Nächstes eine wirksame Therapie haben. Sie würden dann auch Aussagen dazu machen, mit welcher Therapie Sie beginnen. Dann käme im Rahmen der Kombination vielleicht Placebo als wirksam heraus. Sie haben keine Kontrolle dabei.

Die Frage betrifft nur die Strategie: Welches bringt den meisten Nutzen zu Beginn einer Therapie? Das Eskalationsschema ist in allen Studien unterschiedlich. Sie haben keine Balance zwischen den Eskalationspartnern in Ihren Studien. Sie haben kein balanciertes Design. Die Frage ist dann: Warum lassen Sie nicht auch die gleichen Kombinationspartner zu, die am Anfang der Studie da sind? Warum lassen Sie also keinen Change Over zu?

Sie kriegen also keinen klaren Effekt der Initialtherapie. Sie bekommen nur die Frage beantwortet: Welches ist die beste Strategie zur Behandlung einer Hypertonie? – Es geht nicht um die Kombination. Sie lassen diese Kombination jetzt weg, obwohl Sie die Verwaschung über die Eskalationspartner haben. Sie machen also nichts schlechter, wenn Sie die anderen Studien mit Change Over hinzunehmen. – Das ist der eine Punkt.

Der zweite Punkt ist, dass Sie in der Realität sowieso Change Over haben. Die Frage ist: Wollen Sie diesen Change Over als Intention-to-Treat behandeln oder schmeißen Sie sie raus? Also, Sie haben das Problem des Change Overs implizit drin, und sagen: Okay. Wir machen die Augen zu und sagen, es ist nichts vorhanden.

Von daher lautet die Frage: Warum schmeißt man von Anfang an dieses Change Over raus? Das ist für mich völlig unverständlich.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG):

Herr Trampisch, ich glaube, das habe ich nicht richtig verstanden. Das, was Sie sagen, trifft doch nur zu, wenn wir darüber auch Studien haben. Wir haben hier offene Studien. Das heißt, Sie legen von Anfang an die eine Gruppe so an und von Anfang an die andere Gruppe so an. Dann haben Sie doch eine systematische Ungleichbehandlung in den Gruppen. Ich würde Ihr Argument sofort verstehen, wenn wir eine doppelblinde Studie hätten und das Ganze mehr oder weniger nicht von Anfang an systematisch in diese Richtung einer unterschiedlichen Begleit- oder Eskalationstherapie gesteuert würde. Wenn ich aber in der einen Gruppe von Anfang an zuerst Placebo und erst danach Verum gebe und in der anderen Gruppe von Anfang an Verum A und dann Verum B oder Verum C gebe, dann haben wir doch eine ganz andere Situation als bei einer doppelblinden Studie.

Vielleicht habe ich Sie auch falsch verstanden.

Prof. Dr. Hans J. Trampisch (Ruhr-Universität Bochum):

Es tut mir leid, jetzt verstehe ich Ihre Antwort nicht. – Sie lassen doch alle Kombinationspartner zu, da Sie verschiedene Studien haben. Es treten möglicherweise viele Kombinationen auf, weil Sie nicht nur eine Studie haben, sondern in den Studien wieder mischen. Also, in der Meta-Analyse kommen sowieso Kombinationen aller möglichen Arten vor, auch solche, die Sie in einer anderen Studie ausgeschlossen haben. Dann frage ich mich: Warum lässt man das nicht von Anfang an zu? – Es bringt in die Meta-Analyse sowieso die Kombination, die Sie in manchen Studien ausschließen, weil Sie sie als Anfangstherapie ansehen.

Die Kombination kommt aber in anderen Studien vor, und damit haben Sie ohnehin diesen Effekt drin, dass alle möglichen Kombinationen vorkommen. Allerdings schließen Sie diese in manchen Studien explizit aus. Das ist uns völlig unverständlich.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Lassen Sie mich einmal ein bisschen meine Moderatorenrolle verlassen. Es ging uns primär darum, dass in einer einzigen Studie nicht ein Arm benachteiligt ist. Zum Beispiel war es in der ANBP2-Studie beim Vergleich ACE-Hemmer versus Diuretika so, dass in der ACE-Hemmer-Gruppe auch Diuretika als Eskalationstherapie zugelassen waren, aber in der Diuretika-Gruppe keine ACE-Hemmer. Das ist eine unfaire Behandlung einer Gruppe in einer Studie. Darum ging es – nicht um Vergleiche zwischen den Studien, sondern um Folgendes: In einer Studie fange ich mit Präparat A versus Präparat B an. Dann muss die zusätzliche Therapie so fair sein, dass sie keinen Arm bevorzugt oder benachteiligt.

Nun gehe ich wieder aus dem Inhalt heraus. Jetzt müssen wir das alles abarbeiten. – Herr Paar, bitte.

PD Dr. W. Dieter Paar (Bonn):

Ich habe eine Frage, die an das anschließt, was Herr Trampisch am Ende seines Statements gesagt hat. Frau Siebenhofer, ich kann ja verstehen, dass Sie das Ziel haben, bei der Intention-to-Treat-Analyse die Eskalationsproblematik so anzugehen, wie Sie es gesagt haben, also ohne Cross-over. Im wahren Leben – das hat Herr Trampisch gesagt – sehen Sie am Ende im Protokoll aber das, was hinterher passiert ist: Nach 3 Jahren ALLHAT immerhin 12,8 % Diuretika im Lisinopril-Arm.

An welcher Stelle sagt mir der Berichtsplan, wann Sie per Protokoll eine Grenze setzen, ab der Sie diese Studie als so kontaminiert betrachten, dass Sie sie sich nicht mehr angucken? Das entspräche ja auch Ihrem grundsätzlichen Vorgehen, dass Sie dieses Cross-over nicht haben wollen. Warum steht in Ihrem Berichtsplan nicht, wo für Sie die Grenze ist?

PD Dr. Andrea Siebenhofer (Universität Graz):

Zunächst einmal möchte ich feststellen, dass es ja nicht mein Bericht ist, sondern der Bericht des IQWiG.

Direkt dazu ist Folgendes zu sagen: Es kommt darauf an, was geplant ist und was passiert ist. Nach der prospektiven Festlegung war keine Überkreuztherapie möglich. Es war eine möglichst identische Eskalation vorgegeben, damit wir den Wirkstoff mit dem größten patientenrelevanten Nutzen, der dann möglicherweise herauskommen sollte, auch tatsächlich herausfiltern und darstellen können. Das geht nur bei identischer Eskalation; denn sonst kommt es immer zu einer Verwischung des Effektes. Das ist prospektiv festgelegt. Die Überkreuztherapien, die ja in jeder Studie und natürlich auch im Alltag vorkommen, sind dann im Laufe der Untersuchungen passiert. Sie werden dann mit der Intention-to-Treat-Analyse mit ausgewertet.

Prof. Dr. Manfred Anlauf (Bremerhaven):

Diesem Eskalationskriterium liegt eine sehr schematische Denkweise zugrunde. Sie gehen von Folgendem aus: Wenn ich den einen Arm mit A behandle und den anderen Arm mit B, stellt C sowohl für A als auch für B die gleiche Situation dar. – Das ist aber nicht so; denn ich habe möglicherweise bei A eine Stimulation des Renin-Angiotensin-Systems. In der Praxis würde ich vernünftigerweise – so sehen ja auch die Therapieempfehlungen vieler Institutionen aus – als Nächstes eine Substanz geben, die das Renin-Angiotensin-System herunterfährt.

So kommen Sie insgesamt am Ende in einen Zirkel hinein. Wir wissen alle, dass die Saluretika hervorragende Antihypertensiva sind. Wir wissen auch, dass es einer der häufigsten Fehler ist, dass in der Kombinationstherapie kein Saluretikum vorhanden ist. Wenn Sie jetzt aber so vorgehen, dass Sie dem jeweils anderen Arm das Saluretikum entziehen, haben Sie in Bezug auf die Strategie einen Primär-Bias drin.

Jetzt komme ich wieder auf das strategische Argument von Herrn Trampisch zurück, dass Sie die günstigste Kombination einfach nicht zulassen und damit – beispielsweise in der ALLHAT-Studie – Vergleiche machen zwischen sehr sinnvollen Kombinationen einerseits und sehr aparten Kombinationen andererseits, die niemand von uns anwenden würde und die

auch in keiner Empfehlung vorhanden sind. – Hier besteht für mich also eine gewisse zirkuläre Beweisführung.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Nun haben wir das nicht gemacht. Es handelt sich vielmehr um die Studienansätze, die so durchgeführt worden sind. Das ist ja klar. Wir können nur die Studien auswerten, die durchgeführt worden sind.

Prof. Dr. Manfred Anlauf (Bremerhaven):

Aber Sie sehen dieses Argument doch.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ja, ich sehe das Argument.

Prof. Dr. Manfred Anlauf (Bremerhaven):

Sie müssen sich doch im Klaren darüber sein, dass durch diese Studienansätze bestimmte Substanzen wieder benachteiligt sind.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Gut. – Frau Siebenhofer direkt dazu.

PD Dr. Andrea Siebenhofer (Universität Graz):

Sie haben ja die ALLHAT-Studie angesprochen. Wenn ich Sie richtig verstanden habe, haben Sie gesagt, dass dort mit dem ACE-Hemmer keine guten Kombinationstherapien erfolgt sind, dass das also eine ungünstige Kombination war, und dass es deshalb auch sein könnte, dass der blutdrucksenkende Effekt in der ACE-Hemmer-Gruppe geringer war.

Nun wissen wir aber, dass das RAS-System bei den Schwarzen tatsächlich anders ist. Wenn man sich isoliert die Non-Blacks in der ALLHAT-Studie anschaut, sieht man, dass die ACE-Hemmer-Senkung vergleichbar mit der Chlorthalidonsenkung ist. Das heißt: In Bezug auf die Blutdrucksenkung wirkt der ACE-Hemmer bei den Non-Blacks, obwohl es nicht die ideale Kombination war. – Dieser Effekt scheint sich also tatsächlich auf die Blacks und den ACE-Hemmer zu beziehen.

Prof. Dr. Manfred Anlauf (Bremerhaven):

Es überrascht mich sehr, dass Sie diese Subgruppe erwähnen, die im Bericht gar nicht in dieser Ausführlichkeit erwähnt ist, sondern nur irgendwo kurz beschrieben wird.

Ihre Unterschiede beispielsweise in Bezug auf den Schlaganfall verschwinden aber doch plötzlich, wenn Sie die Blacks herausnehmen. Auch in Bezug auf die Herzinsuffizienz sieht es plötzlich anders aus. Ganz wichtige Argumente für das Endergebnis werden durch die unterschiedliche Ansprechbarkeit der Subgruppen also modifiziert. Es ist sicherlich sehr wichtig, dass man das noch aufnimmt. – Aber wir sind bei den Ergebnissen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ja, wir sind jetzt bei den Ergebnissen. Dazu möchte ich eigentlich erst später kommen.

In diesem Zusammenhang werden wir auch die so genannte Ethnie berücksichtigen. Das ist in der Tat sehr wichtig. – Als Nächster hat sich Herr Hense gemeldet.

Prof. Dr. Hans-Werner Hense (Universität Münster):

Im Moment gehen verschiedene Aspekte ein wenig durcheinander, denke ich. Ich würde gerne noch einmal auf Herrn Trampisch zurückkommen; denn ich glaube, dass das ein ganz wichtiger Punkt ist, bei dem man aber sehr genau aufpassen muss, dass man dort nicht 2 Dinge miteinander vermischt.

Es ist von großer Bedeutung, dass sich die Effektschätzung innerhalb einer Studie sinnvoll vollzieht. Das heißt: Wenn ich eine Eskalation zulasse, die einen anderen Partner sozusagen systematisch benachteiligt, bekomme ich in dieser Studie einen Schätzer, der wenig brauchbar ist.

Auf der anderen Seite habe ich aber durchaus das Problem, dass in der Studie A ein Eskalationsschema zugelassen ist, das in der Studie B nicht gewählt worden ist. Das heißt nicht, dass ich das als Auswerter der Meta-Analyse nicht zulasse. Das Prinzip ist vielmehr: Innerhalb der Studien muss die Vergleichbarkeit gewährleistet sein, um den Studieneffekt, den ich möglichst valide abbilden möchte, auch valide abbilden zu können. – Von daher muss ich mir genau überlegen, welche Eskalation möglich ist.

Bei der Meta-Analyse sind dann verschiedene Effekte zusammengeführt worden, die in verschiedenen Populationen mit verschiedenen Patienten und verschiedenen Eskalationsschemata erreicht worden sind. Als Erstes wird geschaut: Kommt dort ein halbwegs konsistentes oder homogenes Ergebnis heraus? – Es wird also geschaut, ob die Ergebnisse zu heterolog sind.

Von daher muss man meines Erachtens aufpassen, dass man hier nicht das Kind mit dem Bade ausschüttet. Deshalb muss man die Dinge methodisch klar voneinander trennen.

Interne Validität innerhalb der Studien wird nur erreicht, wenn die Eskalationsschemata klar definiert sind – und zwar so, dass sie in beiden Gruppen gleich sind.

Nichtsdestoweniger bedeutet das eine artifizielle Situation, weil in der klinischen Praxis und in den Leitlinien eigentlich etwas anderes empfohlen wird. Dieses Problem ist diesen Studien aber inhärent. Dieses Problem können wir nicht von außen lösen. Die Studienevidenz wird dieses Problem so haben.

Eine andere Frage, die kaum in Studien gestellt wird, könnte der Vergleich von Behandlungsstrategien miteinander sein.

Im letzten Jahr hat sich Bruce Psaty in einem Editorial – ein sehr interessanter Artikel; sehr interessant zu lesen – mit dem Titel „Recent trials in hypertension: Compelling science or commercial speech?“ darüber Gedanken gemacht, welche Evidenz wir im Augenblick eigentlich haben. In den meisten Bereichen der antihypertensiven Therapie haben wir nicht die Evidenz, die wir eigentlich bräuchten, um Leitlinien ableiten zu können – zum Beispiel dahin gehend, was der gute bzw. der bessere Partner ist.

Ein Beispiel: Ein Diuretikum ist fast überall dabei. Man sollte also mit einem Diuretikum anfangen und dann schauen, welches der beste Partner bezüglich des Outcomes ist. So etwas gibt es aber nicht, obwohl diese Frage schon seit fast 20 Jahren auf dem Tisch liegt. Niemand hat sich bisher damit beschäftigt.

Mit solchen Dingen muss das IQWiG und muss dieser Bericht leben. Man muss aber aufpassen, dass unter den Gegebenheiten, die wir im Augenblick haben, vernünftige, rationale Antworten gefunden werden – mit allen Einschränkungen, die durchaus bestehen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Danke schön. – Herr Rahn.

Hans-Jürgen Lomp (Boehringer Ingelheim Pharma & Co. KG):

Ich möchte etwas darauf erwidern. Kann ich das gerade tun?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ich nehme Sie auf die Liste auf. – Herr Rahn.

Prof. Dr. Karl Heinz Rahn (Universitätskliniken Münster):

Ich möchte Herrn Trampisch und Herrn Anlauf zustimmen. Es gibt bei diesen Eskalationsschemata einfach keine Fairness. Herr Anlauf hat das ausgeführt. Es gibt

Kombinationen, die pathophysiologisch und pharmakologisch nicht sinnvoll sind. Das ist die Kombination ACE-Hemmer und Betablocker.

Meines Erachtens spielt aber ein weiterer Gesichtspunkt eine Rolle. Dafür ist auch ALLHAT ein Beispiel. In der Lisinoprilgruppe haben verständlicherweise viel mehr Patienten einen Betablocker erhalten als beispielsweise in der Diuretikagruppe. Das könnte ja auch wieder ein Nachteil für die Diuretika sein, wenn es um die Verhinderung der Komplikation der KHK geht.

Daher würde ich vorschlagen, bei der Kombinationstherapie die Substanzen freizugeben. Man beginnt mit Vergleichssubstanzen, und wenn eine Kombination kommt, dann ist das freigegeben – wobei ich allerdings dafür plädieren würde, dass man nicht die ursprünglichen Vergleichspartner kombinieren dürfen sollte.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ja, das haben wir auch so machen wollen. Das heißt: Es werden keine Studien ausgeschlossen – vielleicht ist das jetzt auch untergegangen –, die gegen das Protokoll verstoßen haben und in denen man dann doch zum Beispiel den ACE-Hemmer mit einem Diuretikum kombiniert hat. Das war beispielsweise in der ALLHAT-Studie gar nicht so selten der Fall. Vielmehr wurden Studien ausgeschlossen, die a priori ein Konzept hatten, in dem eine ungleiche Planung der Eskalationsschemata vorgesehen war – also schon im Studienprotokoll, bevor die Studie angefangen wurde.

Prof. Dr. Karl Heinz Rahn (Universitätskliniken Münster):

Praktisch macht das am Ende aber doch keinen Unterschied.

(Zuruf Hans-Jürgen Lomp [Boehringer Ingelheim Pharma & Co. KG]:
Ein solches Vorgehen ist nicht Evidence-Based Medicine!)

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Das könnte einen Unterschied machen. – Herr Anlauf direkt dazu.

Prof. Dr. Manfred Anlauf (Bremerhaven):

Man sollte dann aber eine gewisse Liberalität walten lassen und eine Schleife machen. Man sollte sich ansehen: Wie war der Plan? Und wie ist er nachher realisiert worden?

An dieser Stelle kommt auch eine wichtige Studie ins Spiel, nämlich die zweite Australienstudie ANBP2. Dort ist es tatsächlich so, dass ein Cross-over nur bei 6 % der Fall war, während es in ALLHAT eine ganze Reihe von kompletten Cross-overs gab.

Quantitativ nimmt sich das nichts. Man kann nicht die eine Studie, weil sie vom Plan her offenbar den Kriterien besser entspricht, rauswerfen und die andere Studie drinbehalten, sondern muss sagen: Am Ende sind beide Studien ganz ähnlich gelaufen, und wir können beide Studien für die Vergleiche hereinnehmen. – Es ist für das Ergebnis der ganzen Analyse nicht unwichtig, ob die zweite Australienstudie rausfällt oder nicht.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Herr Anlauf, wo ist das mit den 6 % zitiert?

Prof. Dr. Manfred Anlauf (Bremerhaven):

Das steht in meiner Stellungnahme.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Herr Hense direkt dazu.

Prof. Dr. Hans-Werner Hense (Universität Münster):

Ich habe in meinem Kommentar denselben Punkt angemerkt. Dort war das Diuretikum sogar in der dritten Stufe im ACE-Arm erwähnt. In der Originalpublikation taucht das gar nicht als Kontamination auf. Ich nehme an – ich habe das auch geschrieben –, dass der Anteil insgesamt – – Ich weiß jetzt nicht, woher die 6 % kommen.

Hier ist ANBP aus meiner Sicht aber wirklich unfair behandelt worden. Man hat das Prinzip wirklich zu weit getragen und es zu buchstäblich genommen. Am Gesamtergebnis wird das nicht sehr viel ändern, glaube ich.

(Zuruf Hans-Jürgen Lomp [Boehringer Ingelheim Pharma & Co. KG]:
Doch!)

– Aus meiner Sicht gehört diese Studie aber eindeutig dort hinein.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Jetzt machen wir in der Reihenfolge der Meldungen weiter. Herr Haller, bitte.

Prof. Dr. Hermann Haller (Med. Hochschule Hannover):

Ich möchte das nachdrücklich unterstützen. Die Ein- und Ausschlusskriterien sind nach dem, was wir gerade gehört haben, ein sehr wichtiger Punkt. Der Vorbericht unterscheidet sich ja ganz deutlich von anderen Stellungnahmen wie zum Beispiel der Stellungnahme von NICE. Deshalb ist es notwendig, dass man diesen Punkt festhält. Die Ein- und Ausschlusskriterien

müssten aufgrund dessen, was hier bereits mehrfach gesagt worden ist, modifiziert werden; denn wir machen hier Planwirtschaft, ohne dass wir den Realitäten Rechnung tragen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Was machen wir? Planwirtschaft? – Herr Bramlage.

PD Dr. Peter Bramlage (Mahlow):

Ich muss noch einmal einfordern, dass man die ANBP-Studie aufgrund der Kriterien mit einschließt. Man muss an dieser Stelle einfach eine methodische Stringenz einfordern. Sie ist letztlich Zünglein an der Waage, weil sie in diesem Kontext im Grunde zu einer Unterlegenheit von Diuretika führen würde. Das hat das NICE im Grunde genauso behandelt und auch genauso gesehen. Von daher muss dieser Punkt ganz, ganz sauber bearbeitet werden. Man muss die Kriterien so sauber formulieren, dass am Ende auch ein Ergebnis herauskommt, das jeder mittragen kann. – Das ist im Grunde nur ein Statement.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Gut. Danke schön. – Frau Schiffner-Rohe.

Julia Schiffner-Rohe (VfA):

Ich habe eine konkrete Frage an Frau Siebenhofer. Habe ich Ihren Kommentar – er ist jetzt schon eine ganze Zeit her – zu Herrn Paar richtig verstanden? Ist es also richtig, dass die Intention bei Ihnen mehr zählt als die Realität in einer Studie? Ich habe es vorhin wie folgt verstanden: Wenn im Protokoll von vornherein steht, man wolle kein Crossing der Medikation haben, darf die Studie mit in die Analyse hinein. – Das würde zum Beispiel die ALLHAT-Studie treffen. Ist so etwas schon von vornherein möglich gewesen? Darf das von vornherein nicht in die Meta-Analyse hinein? Wir haben jetzt im Rahmen der Diskussion ja häufiger festgestellt, dass die ALLHAT-Studie, wie so schön gesagt wurde, kontaminiert ist. Das heißt für mich – wenn es gezielt war – zusammenfassend: Die Intention zählt bei Ihnen mehr als die Realität. – Ist das richtig? Habe ich das so richtig verstanden?

PD Dr. Andrea Siebenhofer (Universität Graz):

Ein Bericht entsteht ja, indem man einen Berichtsplan festlegt, also ein Protokoll schreibt. An dieser Stelle muss man sich prospektiv einigen, was die Ein- und Ausschlusskriterien sind. Anhand dieser Ein- und Ausschlusskriterien wurde dann eine Suche durchgeführt. Danach musste dann auch bewertet werden.

Das heißt: Es ist vorher prospektiv geplant. Dann gibt es diese Abweichungen im Berichtsplan nicht. Wir wussten vorher ja auch nicht, welche Prozentsätze an Cross-overs

usw., also an Überkreuztherapien, dann tatsächlich in den Studien drin waren. Der Berichtsplan, das Protokoll für die Ausarbeitung, wird ja prospektiv vorab festgelegt.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ja. – Ich gehe jetzt weiter. Nun ist Herr Lomp an der Reihe. Bitte schön.

Hans-Jürgen Lomp (Boehringer Ingelheim Pharma & Co. KG):

Eine Bemerkung zu den Ausführungen von Herrn Lange und Herrn Trampisch am Anfang zu Doppelblindstudien versus offene Studien: In unserem Setting geht es immer um Therapiestrategien. Wichtig dafür ist die Fairness des Kombinationspartners. Wichtig dafür ist auch, dass der Eskalationspartner für alle initialen Therapien optimal ist.

Natürlich hat das für Doppelblindstudien andere Konsequenzen als für offene Studien. Bei offenen Studien könnte ich das zum Beispiel auch dem Arzt überlassen. Bei Doppelblindstudien muss ich natürlich sicherstellen, dass der Kombinationspartner, der Eskalationspartner, für alle initialen Therapien optimal ist.

Zum Beispiel sagen die ALLHAT-Autoren ja selbst, dass ihre Eskalationsmöglichkeiten bezogen auf Lisinopril ungünstig und ungewöhnlich gewesen sind. Das heißt: Sie sagen selbst, dass ihre Studie bezüglich dessen von geringerer Relevanz ist. Die Fairness des Vergleichs ist nicht gewährleistet.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Danke schön. Auch das gehört mehr zu den Ergebnissen. – Herr Hense.

Prof. Dr. Hans-Werner Hense (Universität Münster):

Der Begriff der Kontamination ist einige Male aufgekommen. Das klingt immer ein bisschen so, als würden damit die Studienergebnisse invalidiert. Die Intention-to-Treat-Analyse hat aber doch genau die Absicht, die Studienteilnehmer in den Gruppen zu behalten – unabhängig davon, was sie am Ende wirklich bekommen haben.

Die Kontamination oder das Cross-over stellt in dem Augenblick ein Problem dar, in dem man sehr schiefe Verteilungen hat – wenn sich also herausstellt, dass die eine Gruppe plötzlich ganz viel von der anderen bekommen hat. Das ist ein Hinweis darauf, dass sie insuffizient ist. Dann muss man hinschauen. Eigentlich wird das aber auch in jeder Publikation relativ klar und offen dargestellt, sodass man das nachvollziehen kann. In keiner der Studien, die hier zur Diskussion stehen, ist das ein großes Problem gewesen.

Wenn Sie davon ausgehen, dass manche Substanzgruppen dadurch gewinnen, dass sie andere Partner hinzubekommen, die sie stark machen, müssen Sie sich überlegen, ob es dadurch potenziell zu einer Überschätzung des Effektes für diesen Partner gekommen ist. Das ist dadurch, dass diese Bewegungen in beide Richtungen gehen, am Ende relativ schwierig.

Wenn die Gruppen etwa gleich groß sind und man Cross-over-Bewegungen in beide – oder bei mehr Armen auch in alle – Richtungen hat, levelt sich dieser Effekt etwas weg. Es kann sogar sein, dass die Schätzung insgesamt konservativer ist, weil die Unterschiede, die am Anfang zwischen den Monotherapien bestanden haben, dadurch etwas ausgeglichen werden. Im Allgemeinen geht dieses Cross-over – sofern es nicht ein ganz starkes, also ein wirklich selektives in einen Arm hinein ist – in eine Richtung, die eine konservative Schätzung bringt. Das heißt: Der Effekt wird im Allgemeinen eher etwas abgeschwächt, als dass er überschätzt wird.

PD Dr. W. Dieter Paar (Bonn):

Erstens. Die ganze Diskussion zeigt, wie wichtig es ist, den Berichtsplan vorher zu diskutieren. An dieser Stelle hatte das neue Gesetz sicher eine gute Idee.

Zweitens. Ich fände es nach wie vor sehr gut – und Sie haben meine eben gestellte Frage nicht so ganz beantwortet, Frau Siebenhofer –, wenn der hoffentlich modifizierte – und ich gehe nach der Diskussion davon aus, auch sicher modifizierte – Berichtsplan festlegt, wie Sie mit diesen schiefen Situationen umgehen. Eine schiefe Situation in einer Studie kann ja auch dazu führen, dass eine Studie, die am Ende so gelaufen ist, nicht mehr berücksichtigt wird.

Denn so, wie ich es verstanden habe, ist es wie folgt: In diesen Berichtsplan sind die Studien, die die gute Intention hatten, das Cross-over zu vermeiden, reingekommen. Diejenigen, bei denen es nachher – wie auch immer – zu einer Schiefelage gekommen ist, sind im Nachhinein aber nicht ausgeschlossen worden. – So habe ich es jedenfalls verstanden.

PD Dr. Andrea Siebenhofer (Universität Graz):

Direkt dazu: Es sind die Studien hineingekommen, die prospektiv ein identisches Eskalationsschema festgelegt haben. Das heißt: Aus dem Studiendesign war anhand der Ein- und Ausschlusskriterien und des dann gewählten Eskalationsschemas zu entnehmen, dass Medikament A versus Medikament B verglichen wurde – plus in der Eskalation ein identisches Schema. Diese Studien sind hineingenommen worden.

PD Dr. Peter Bramlage (Mahlow):

Ich habe noch eine verfahrenstechnische Frage. Dabei geht es auch um die Reihenfolge von Berichtsplan und anschließendem Vorbericht. Ich stimme mit Ihnen völlig überein: Wenn man am Anfang Kriterien festlegt und Fragen stellt, müssen diese Fragen auch sauber beantwortet werden. Man kann nicht anschließend sagen: Wir hätten den Bericht lieber anders; also ändern wir das jetzt.

Nun haben wir folgendes Problem: Wir müssen heute den Berichtsplan diskutieren. Daher müssen wir ihn auch potenziell verändern können. Aufgrund der vorliegenden Ergebnisse geht das aber eigentlich gar nicht mehr sauber.

Herr Sawicki, an dieser Stelle möchte ich die Frage an Sie richten: Wie kann man aus dieser Situation herauskommen?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Man kann so herauskommen, wie wir das schon im Sommer 2006 geplant haben. Das heißt: Viele haben in der ersten Hälfte des Jahres 2006 ja vorgeschlagen, dass wir die Berichtspläne getrennt von den Ergebnissen diskutieren. Wir haben das ursprünglich aus Effizienzgründen nicht gemacht, weil das die Berichte verlängert – und das wollte unser Auftraggeber nicht. Aber viele haben das, was wir jetzt im Grunde machen wollen, ja vorgeschlagen.

Im August 2006 – als es das entsprechende Gesetz noch gar nicht gab, Herr Paar – haben wir dies in einen Entwurf hineingeschrieben. Dann haben wir das in der Vorversion publiziert. Am 19. Dezember haben wir es dann verabschiedet.

Der Gesetzgeber ist dem gefolgt. Ich möchte hier noch einmal betonen, dass es umgekehrt war. Das Institut hat gesagt: Wir wollen unsere Methodik ändern. – Dann hat der Gesetzgeber im April 2007 festgelegt: Ja, so wollen wir das machen. – Das heißt: Es ist von uns ausgegangen.

Allerdings geht das Ganze nicht so schnell. Wenn wir solche Änderungen der Methoden vornehmen, können wir das nicht in einer Minute machen. Wir müssen nämlich zuerst unseren Wissenschaftlichen Beirat und auch andere Berater fragen und einen Vorentwurf publizieren. Meistens dauert das, wenn es schnell geht, ein halbes Jahr. Da bitte ich um Verständnis.

Das heißt – das ist jetzt ein bisschen außerhalb des Punktes –: Wenn Sie irgendetwas vorschlagen, das wir auch für vernünftig halten, kann es trotzdem nicht direkt am nächsten

Tag umgesetzt werden. Da bitte ich um Verständnis. – Jetzt kommen wir zu der eigentlichen Frage zurück.

PD Dr. Peter Bramlage (Mahlow):

Um noch einmal auf die Frage zurückzukommen: Wie geht man in der Zukunft damit um? Es ist ja löblich, dass das geändert worden ist. Aber was geschieht in der Zukunft des Berichts, den wir heute diskutieren?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

In der Zukunft des Berichtsplans werden wir so vorgehen, dass wir den Berichtsplan diskutieren bzw. Stellungnahmen dazu einfordern. Wenn zum Beispiel irgendjemand gesagt hätte, bis einschließlich 6 % sei ein solches Cross-over zulässig, würde ich natürlich fragen: Wie kommen Sie auf 6 %? – Dann würde er sagen: Weil ich die ANBP2-Studie kenne – oder was auch immer. Das ist jetzt ein bisschen überspitzt. Man müsste dann aber begründen, warum eine Ausnahme im Berichtsplan bei bestimmten Cross-over-Therapien zulässig ist. Dann würde die Studie eingeschlossen. So wird man in Zukunft vorgehen.

PD Dr. Peter Bramlage (Mahlow):

Also müssten wir für den Hypertoniebericht einen Methodenverstoß konstatieren, wenn Sie den Berichtsplan jetzt nachträglich ändern.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Wir können den Berichtsplan ja nicht diskutieren und zur Stellungnahme geben, ohne dass wir ihn auch ändern wollen. Daher werden wir auch hier einen Ausweg finden. Wahrscheinlich – ich weiß aber nicht, was wir machen werden; das müssen wir noch untereinander beraten – werden wir schauen, was passiert, wenn man die ANBP2-Studie – um diese handelt es sich ja – einschließt. Ändert das etwas an den Ergebnissen der Meta-Analysen – und wenn, was? Von daher werden wir dies dann aufnehmen, weil es hier zu diesem methodischen Problem greift.

(Prof. Dr. Hans-Werner Hense [Universität Münster]: ASCOT!)

– ASCOT ist doch eine direkte Kombinationstherapie. – Jetzt ist Herr Krobot dran.

Dr. Karl Krobot (MSD SHARP & DOHME GMBH):

Zur Frage des selektiven Cross-overs in der ANBP2-Studie: Hier empfehle ich, noch einmal Tabelle 2 in der Publikation des Management Committees 1997 zu prüfen. Aus dieser Tabelle

geht für mich hervor, dass in der Diuretikagruppe auf Stufe 3 ein ACE-Hemmer möglich war, was den Vorwurf des selektiven Cross-over entkräften würde, den Sie hatten, Herr Sawicki.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Gut. Dann werden wir das überprüfen. Danke schön. – Herr Lange.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG):

Man könnte jetzt mehrere Dinge sagen. Zunächst will ich noch einmal auf die Frage von Frau Schiffner-Rohe eingehen. Inzwischen ist es ja ein allgemeingültiges Prinzip, dass wir eigentlich nur Intentionen prüfen können. Deswegen haben wir in randomisierten Studien auch das Intention-to-Treat-Prinzip. Von daher ist das erst einmal ein ganz allgemeinakzeptiertes sinnvolles Vorgehen, glaube ich.

Zum Stellenwert eines Protokolls: Mir ist nicht ganz klar, warum es hier solche Probleme gibt. Wir haben in der Situation eines systematischen Reviews oder eines HTA-Berichts im Gegensatz zu einer klinischen Studie natürlich immer das Problem, dass wir die Gegebenheiten, die wir vorfinden werden, eben nicht vorher determinieren können. Deshalb müssen wir uns mit dem anfreunden, was wir dann in den publizierten Studien finden. Von daher gibt es dort immer eine gewisse Unschärfe.

Es ist doch auch genau der Sinn unserer Diskussion hier, vielleicht auch auf solche Dinge hingewiesen zu werden und sie zu diskutieren, in ihrer Relevanz zu bewerten und dann entsprechend zu würdigen. Es handelt sich ja immer noch um einen Vorbericht. Ein Vorbericht ist etwas Vorläufiges.

Herr Sawicki hat doch eben vorgeschlagen, man könne sich gegebenenfalls anschauen: Was ändert es denn, wenn man Studien mit einbezieht, die den Kriterien im Prinzip zunächst einmal nicht genügen, aber nur in einer gewissen, möglicherweise als irrelevant angesehenen Weise von diesen Kriterien abweichen? Ändert das die Aussage – wie auch immer? – Das ist ein ganz übliches Vorgehen im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse.

Das ist auch völlig unabhängig davon, ob wir das Protokoll nun getrennt vom Vorbericht diskutieren oder nicht. Im Gegenteil: Ich glaube, eine unabhängige Diskussion wäre sogar problematischer. Es wird auch problematischer werden, wenn wir demnächst das Protokoll unabhängig vom Vorbericht diskutieren werden; denn dann können wir genau das nicht tun, weil wir die Ergebnisse noch gar nicht kennen. Von daher stellt sich überhaupt die Frage, ob das wirklich ein cleveres Vorgehen ist. Aber wir müssen es nun einmal so tun. Der Gesetzgeber hat es vorgegeben, und wir kommen nicht darum herum.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ja. Wir wollten es aber auch so tun. Wir haben ja vorgeschlagen, es so zu tun. – Herr Griebenow.

Prof. Dr. R. Griebenow (Kliniken der Stadt Köln gGmbH):

Ich darf direkt das aufgreifen, was Sie gesagt haben, Herr Lange. Meines Erachtens reicht es nicht, Intentionen zu bewerten; denn Sie kommen am Schluss zu Aussagen, die klinische Entscheidungen determinieren sollen. Von daher wäre es sicher wünschenswert, das aufzugreifen, was Herr Anlauf eine „etwas künstliche Betrachtung“ genannt hat. Ich gebe ihm recht: Unter scharfer methodischer Sicht und aufgrund der Tatsache, dass Sie sagen, dass Sie die Arme nicht benachteiligen wollen, wäre das die Studienauswahl welche. – Aber wenn man zusätzliche Gesichtspunkte wie die eben genannten heranzieht, muss man die Sicht sicherlich erweitern.

Ich möchte einen weiteren Aspekt nennen. Man muss sich fragen, inwiefern eine Endaussage noch aufrechtzuerhalten ist, wenn im Laufe der Studie in einem Arm systematisch schlecht therapiert worden ist. Wenn Sie sich den Verlauf bei den herzinsuffizienten Patienten bei ALLHAT anschauen, stellen Sie fest, dass die Kurven innerhalb des ersten halben bis einen Jahres auseinandergehen. Anschließend ist der Verlauf so, dass die ACE-Hemmer-Gruppe und die Diuretikagruppe faktisch wieder übereinander verlaufen und nur der Kalziumantagonist schlechter verläuft. Wenn Sie sich dann anschauen, wie die faktische Therapie ist, sehen Sie, dass die Kalziumantagonisten-Patienten systematisch schlecht therapiert werden, weil nur die Hälfte von ihnen eine Herzinsuffizienz-Medikation erhält, während es im Diuretika-Arm und im ACE-Hemmer-Arm faktisch 85 bis nahezu 90 % sind.

Das Ergebnis in der Formulierung, dass es den Patienten im Kalziumantagonistenarm schlechter geht, ist zunächst einmal natürlich nicht anders. Es würde allerdings heißen, dass Sie in Ihrer Endbewertung eine einschränkende und relativierende Aussage machen müssten.

Prof. Dr. Manfred Anlauf (Bremerhaven):

Wir hatten hier das Thema ASCOT. Ich denke, die grundsätzliche Frage ist folgende: Man gibt sich ein gewisses Auswertungsschema vor; und hier kann man sehr idealistische Vorstellungen haben. Für mich wäre beispielsweise eine idealistische Vorstellung, wenn ich nur die Wahl hätte, Medikament A oder Medikament B anzuwenden; ich gehe jetzt davon aus, wir hätten nur 2 Antihypertensivgruppen. Dann würde ich in den einen Arm erst A und in den anderen Arm erst B geben, und dann würde ich in der Kombination im ersten Arm B hinzugeben und im zweiten Arm A dazugeben.

Diese Studien gibt es nicht. Diese würden nämlich tatsächlich head-to-head vergleichen, welche Medikamentengruppe in der ersten oder zweiten Linie steht. Das heißt, wir müssen uns sowieso ansehen, was wir haben. Und da sehen wir: Wir haben keine On-Treatment-Daten. Das ist auch eine eigenartige Feststellung in der Studienkultur. Die älteren Studien haben immer On-Treatment-Ergebnisse publiziert. Das ist out und man macht nur noch Intention-to-Treat. Das haben wir aber nicht.

Wir sehen jetzt, dass bestimmte Vorgaben, die unseren puristischen Vorstellungen nicht entsprechen, nur in kleinen Prozentsätzen vorkommen. Das ist diese Geschichte mit diesem ANBP2, das man meines Erachtens einbeziehen sollte, und für bestimmte Grenzen – Vertrauensgrenzen – könnte man 6 % definieren. Das haben Sie bereits gesagt.

Ich gehe jetzt noch einen Schritt weiter. Wir haben in der Welt eine ganz wichtige Studie: Das ist die ASCOT-Studie. Die ASCOT-Studie hat uns sehr wichtige Einsichten in Bezug auf die antihypertensive Therapie vermittelt. Sie hat nämlich gesagt, dass es in Bezug auf die Hauptausgangskriterien gleich ist, ob Sie eine Therapie machen, die sich mit einem Kalziumantagonisten plus ACE-Hemmer aufbaut, oder eine Therapie machen, die einen Betablocker plus Saluretikum beinhaltet.

Sie hat darüber hinaus 2 weitere wichtige Feststellungen getroffen: In dem zweiten Fall kamen häufiger Diabetesfälle vor, und die zweite Kombination ist bei den Schlaganfällen unterlegen.

Nun muss man sich überlegen, wie man einen Auswertepan macht, der diese wichtigen Erkenntnisse einfach integrieren kann. Man kann nicht einfach sagen: Wir unterhalten uns hier über den Beginn einer antihypertensiven Therapie, und eine der wichtigsten Studien der letzten Zeit geht einfach unter, weil wir uns eine bestimmte Vorgabe gemacht haben, an die wir uns stur halten. – Das geht nicht.

Sie sehen, dass ich noch einmal zu dem Argument von Herrn Trampisch zurückkomme, dass wir uns also noch einmal ernsthaft überlegen müssen, ob wir tatsächlich die Eskalationstherapie nicht freigeben sollten. Dann haben wir es einfach. Dann haben wir erstens eine Reihe von weiteren Studien drin. Wir können einige Studien rauswerfen, die Ihnen auch Bauchschmerzen gemacht haben, die Sie mit „schlecht“ bewertet haben und die Sie zum Teil doch in den Forest Plot aufgenommen haben, und so hat man den Eindruck, dass hier doch eine ganze Reihe Studien zu diesem Kriterium beitragen, sodass Sie diese Evidenzbasis haben. Sie ist so charakterisiert, wie es Herr Hense eben gesagt hat. Es sind – mit Ausnahme von ALLHAT im Ansatz – keine Versorgungsstudien. Es sind Studien, die zur

Profilierung von bestimmten Substanzen Substanzgruppen angelegt sind. Wie können wir aus dem Body of Evidence, den wir haben, nun für uns die besten Einsichten ziehen? – Da dürfen wir solche Erkenntnisse, wie Sie ASCOT vermittelt, nicht fallen lassen.

Prof. Dr. Hans-Werner Hense (Universität Münster):

Herr Anlauf, ich gehe darauf ein, worauf es hinauslaufen würde, wenn man ASCOT zulassen würde. Ich glaube, dass es eine wichtige Erweiterung wäre. ASCOT stellt in dieser Studienlandschaft ein Unikat dar. Es ist die einzige Studie, die Strategien darzustellen versucht. Es war ja eine Marketingstrategie. Es waren die Neuen, die da gegen die Alten aufgestellt wurden. Aber dennoch ist diese Studie interessant und hat interessante Ergebnisse gebracht. Die fällt hier heraus, weil das Schema, dass eine Wirkstoffgruppe als Therapie genommen werden soll, definitiv verletzt ist.

(Zuruf von Prof. Dr. Manfred Anlauf [Bremen])

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Herr Anlauf, bitte benutzen Sie das Mikrofon.

Prof. Dr. Manfred Anlauf (Bremerhaven):

Sie fangen dezidiert entweder mit dem Amlodipin oder mit dem Atenolol an. Und dann ist der nächste Kombinationspartner jeweils ein anderer. Also, das Problem, das wir hier haben, ist das Problem der Eskalationstherapie, auch für ASCOT.

Prof. Dr. Hans-Werner Hense (Universität Münster):

Gut, aber was wir haben, ist, dass die Gruppen, die wir vergleichen wollen, sozusagen in einem Arm laufen. Und von daher sind sie für die Fragestellung, die zumindest die bisherige Interpretation der Anfrage betrifft, nicht geeignet gewesen. Dennoch denke ich, dass diese Studie sehr interessant und wichtig ist und dass Sie unter Umständen auch für die Versorgung sehr wichtig ist. Denn hier werden andere Dinge angedacht und untersucht, die aber relevant sind. Sie sollten zumindest auftauchen, und auch wenn sie in dieser Art der Zusammenfassung vielleicht schwer unterzubringen sind, sollte man sie separat halten. Denn man kann einen Bericht auch dazu nutzen, Defizite in der bisherigen Evidenz aufzuzeigen, und hier gibt es eine Menge Defizite.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ja, das ist der Fall.

Prof. Dr. Hans-Werner Hense (Universität Münster):

Das ist eine der ersten Studien, die versucht, Strategien der Therapie miteinander zu vergleichen. Ich halte das für verdienstvoll, und das ist auch die Zukunft der guten Hypertoniestudien. Von daher sollte das im Bericht durchaus auftauchen.

Prof. Dr. Martin Paul (Humboldt-Universität Berlin):

Ich möchte zunächst nach einem Missverständnis, das sich bei mir möglicherweise eingenistet hat, nachfragen, und zwar hinsichtlich der Diskussion ANBP2-Studie. Habe ich Sie da falsch verstanden, indem Sie sagten: „Wir überlegen uns, ob wir die einschließen können, aber dann müssen wir erst einmal gucken, ob sie das Ergebnis verändert“? Das wäre kein methodisch korrektes Vorgehen.

(Heiterkeit)

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Das habe ich nicht gesagt.

Prof. Dr. Martin Paul (Humboldt-Universität Berlin):

Gut, dann habe ich Sie missverstanden, und damit haben Sie es aufgeklärt.

Ich möchte zweitens das, was Herr Hense gesagt hat, unterstützen. Die Diskussion, die von verschiedener Seite teilweise kritisch geführt wird, müssen wir uns immer wieder auf das Thema konzentrieren, warum Studien eingeschlossen bzw. nicht eingeschlossen wurden. Ich glaube, dass es wichtig ist, neben der allgemeinen Diskussion über Methodik unter dem Aspekt, unter welchen Kriterien man Studien einbezieht, Studien, die ungeachtet dieser Methodik und Einschlusskriterien sozusagen stand-alone eine wichtige Aussage machen können, in diesem Bericht zumindest unter einem anderen Kriterium zu diskutieren. Denn dann hat man mehr das Gefühl, dass alle Studien besser berücksichtigt und zumindest diskutiert werden.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ja, ich stimme Ihnen zu. Allerdings geht es uns um die prospektive Systematik, und ich bitte zu würdigen, dass wir uns bemühen, transparent vorzugehen. So überlegen wir uns das am Anfang. Und wir stellen uns auch die Frage, welche Studie wichtig ist. Natürlich wollen wir keine wichtigen Studien ausschließen.

Wenn ich hier im Kreis fragen würde, wer welche Studie für wichtig hält, dann könnte es sein, dass unterschiedliche Auffassungen zutage kommen. Das heißt, man müsste es

eigentlich prospektiv formulieren, was ist eine wichtige Studie, und die dann einschließen. Das haben wir so getan, und nun gibt es Diskrepanzen in der Ansicht darüber, was wichtig ist.

Prof. Dr. Martin Paul (Humboldt-Universität Berlin):

Natürlich kann man sagen: Wenn man 60 Leute einlädt, dann haben Sie 70 verschiedene Meinungen. – Aber es gibt auch in der Diskussion von ganz unterschiedlichen Fachgebieten, von ganz unterschiedlichen Seiten gewisse Studien, die in diesem Zusammenhang immer wieder genannt werden.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ja, sicher.

Prof. Dr. Martin Paul (Humboldt-Universität Berlin):

Und die Argumente, die vorgetragen werden – diese gehen auch aus den schriftlichen Stellungnahmen hervor – sind sehr ähnlich, und das sollte doch sicher ein Argument sein, damit man sich im Sinne dieser Herangehensweise diesen Studien, die in diesem Fall den Bemerkungen und Stellungnahmen eine hohe Konsistenz haben, in einem Bericht widmet.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ja, unbenommen. Wenn in dieser Diskussion offensichtlich wird, dass verschiedene Leute – nicht einer, sondern mehrere – eine bestimmte Studie oder mehrere Studien für wichtig halten, dann werden wir uns das selbstverständlich anschauen.

Prof. Dr. Hermann Haller (Med. Hochschule Hannover):

Ich glaube, es geht hier nicht primär um die Frage der Wichtigkeit, sondern um die Stringenz der Kriterien. Das Institut, Herr Sawicki, sollte sein Licht nicht unter den Scheffel stellen. Es ist Ihnen doch möglich, solche Kriterien zu entwickeln, die der Wichtigkeit und der Relevanz Rechnung tragen. Das heißt, es werden Studien nicht aufgrund der Wichtigkeit ausgewählt, sondern aufgrund der Kriterien.

Hier ist von verschiedenen Seiten sehr klar argumentiert worden, was notwendig wäre: dass die Kriterien zu erweitern sind, indem man das Eskalationsschema freier gestaltet, dass man die Stringenz, die Sie gewählt haben, eben nicht so exekutierte, damit diese Studien rausfallen, und dass man diesem Gesichtspunkt pathophysiologisch sinnvoller Kombinationen ebenfalls Rechnung trägt. Wenn man das einbezieht, würde man zu einer sehr viel gesünderen Auswahl an Studien kommen, die tatsächlich das reflektieren, was heutzutage gemacht werden sollte. Das haben andere auch gemacht. NICE hat mehr Studien unter diesen Kriterien herangezogen.

Dr. Ralf Blanke (Bayer Vital GmbH):

Ich wollte an der Stelle auch noch einmal nachhaken, weil Sie vorhin sagten, dass das ein Missverständnis bei Herrn Paul war. Sie haben gesagt: Wir werden die ASCOT-Studie aufnehmen und dann sehen, ob sich am Ergebnis etwas ändert. – Was sich am Ergebnis ändern wird – und des – –

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Nicht ASCOT, sondern ANBP2. Ich wiederhole noch einmal, was ich gesagt habe, damit es nicht falsch zitiert wird. Ich habe gesagt: Wir können uns anschauen, was passiert, wenn man die ANBP2-Studie aufnimmt.

Dr. Ralf Blanke (Bayer Vital GmbH):

Richtig.

Da das einen ganz wichtigen Einfluss auf das Ergebnis hat, möchte ich an der Stelle festhalten, was sich ändern wird: Es wird sich nicht die Aussage aufrechterhalten lassen, dass Diuretika die einzigen der untersuchten Wirkstoffgruppen sind, die bei keinem Therapieziel einer anderen Wirkstoffgruppe unterlegen waren. Denn genau das ist die Aussage der ANBP2-Studie.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Das müssen wir sehen, Herr Blanke. Diese Studie ist ohne prädefinierte Kriterien abgebrochen worden. Diese Studie hat den eigentlichen primären Endpunkt als nicht signifikanten Unterschied beschrieben. Insofern bin ich mir gar nicht sicher, ob Sie recht haben, aber das werden wir uns anschauen.

Dr. Ralf Bender (IQWiG):

Wir können Folgendes natürlich nicht machen – vielleicht klang das gerade so an –: Man müsste sich angucken, welche wichtigen Studien es in dem Bereich gibt, und dann müsste man die Ein- und Ausschlusskriterien so festlegen, dass die wichtigsten Studien drin sind. Das können wir natürlich nicht so machen. Wir müssen uns in der Tat gemäß der Fragestellung Ein- und Ausschlusskriterien überlegen und danach die Studien suchen.

Das ist das Dilemma – Stefan Lange hat es vorhin auch gesagt –: Bei einem systematischen Review hat man es nicht selbst in der Hand, was man hinterher findet, und es kann sehr wohl sein, dass man hinterher sieht: Na ja, die Ein- und Ausschlusskriterien waren so nicht optimal gewählt. Denn hinterher hat man bestimmte Dinge gefunden. Nach den Kriterien muss man

bestimmte Studien ausschließen, die für diese Fragestellung vielleicht durchaus wichtig gewesen wären. Das kann natürlich dann sein.

Wir sitzen allerdings hier, um über die Ein- und Ausschlusskriterien nachzudenken. Man kann sich überlegen, ob man sie nicht doch erweitert. Das müssten wir dann noch einmal diskutieren.

Was wir aber nicht machen können, ist, die Ein- und Ausschlusskriterien so zu definieren, dass die eine Studie reinkommt und die andere nicht. Das ist nicht machbar.

Ein zweiter Punkt. Es ist vermutlich missverstanden worden, weil die Konsequenz nicht gesagt worden ist. Auch wenn wir uns für gewisse Ein- und Ausschlusskriterien entscheiden und danach feststeht, welche Studien einbezogen werden und welche nicht, kann man sich danach natürlich auch Studien anschauen, die ausgeschlossen sind. Das hat dann aber nur den Wert einer Sensitivitätsanalyse, die dann gut interpretierbare Ergebnisse liefert. Wenn auch der Einschluss einer Studie, die ausgeschlossen ist, am Ergebnis nichts ändert, ist das Ergebnis robust. Schwieriger wird es natürlich, wenn sich am Ergebnis etwas ändert. Aber dann zählt das, was gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien eingeschlossen worden ist.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ich habe jetzt noch 6 Redner auf der Rednerliste. Sie ist damit geschlossen.

(Prof. Dr. Ulrich Schwabe [Universität Heidelberg]: Könnten Sie mal sagen, wer das ist?)

– Ja, das sind Herr Schwabe, Herr Bramlage, Herr Schunkert, Herr Lomp, Frau Schiffner und Herr Hense.

(Prof. Dr. Ulrich Schwabe [Universität Heidelberg]: Akzeptiert! – Heiterkeit)

– Gut. Danach machen wir eine kleine Pause, um uns die Beine zu vertreten. Wir wollen ja nicht, dass tiefe Beinvenenthrombosen als Nebenwirkungen unserer Erörterung auftreten. Es wird auch etwas zu essen und zu trinken geben.

Dann machen wir gegen 13:15 Uhr weiter. Ich denke, dass wir durchkommen werden, weil wir viele Dinge, die unter Tagesordnungspunkt 3 vorgesehen waren, bereits diskutiert haben. Ich hoffe, Sie sind damit einverstanden.

Prof. Dr. Ulrich Schwabe (Universität Heidelberg):

Ich glaube, die Ein- und Ausschlusskriterien sind in vielen Stellungnahmen ein ganz wichtiger Punkt für die Verbesserung der Methodik. Es ist jetzt schon sehr vieles gesagt worden. Ich bin absolut dafür – und so viel habe ich von meinen statistischen Lehrern in verschiedenen Gremien gelernt –, dass wir das natürlich prospektiv machen müssen. Wir dürfen nicht auf die Wichtigkeit oder das Ergebnis abstellen.

Es sind jetzt verschiedene Punkte genannt worden; ich möchte noch einen Punkt hinzufügen. Es war jetzt die Frage der Eskalationstherapie. Ich würde hinsichtlich der Vorgehensweise ein pragmatisches Vorgehen, wie es NICE gewählt hat, vorschlagen. NICE hat immer ganz klar angegeben, wie viel Prozent Kontamination von den beiden gemacht worden sind, und zwar unabhängig davon, ob es geplant oder ob es sich aufgrund des Verlaufs der Studie ergeben hat; auch dies kann man noch kennzeichnen.

Ein weiterer Punkt, den wir uns in der Arzneimittelkommission überlegt haben, ist: Es wäre für die Bereiche der Behandlung, in denen wir keine ausreichenden guten Daten – z. B. für junge Menschen – haben, wichtig, auch die Placebo kontrollierten Studien mit einzubeziehen, auch im Hinblick der Frage der Prüfung der Verträglichkeit. Das würde die Aussagekraft dieses Projektes erheblich steigern. – Das war der zusätzliche Punkt.

Julia Schiffner-Rohe (VfA):

Ich habe eine konkrete Frage an Herrn Bender zu dem Kommentar eben: Es gibt auch die Möglichkeit, einen Berichtsplan zu amendmen, also zu ergänzen. – Wäre es nicht ein Amendment wert, wenn jetzt im Rahmen der Auswertungen festgestellt würde, dass man an der Fragestellung vorbeigezielt hat, also dass konkrete Punkte der Fragestellung nicht beantwortet wurden?

Dr. Ralf Bender (IQWiG):

Also, prinzipiell ist das möglich. Dafür sitzen wir ja hier, um auch die Methodik zu diskutieren, und wenn sich daraus Änderungen ergeben, dann werden wir das tun. Das könnte auch dazu führen, dass man mehr Studien als in dem jetzigen Vorbericht hat. Das ist theoretisch möglich.

Julia Schiffner-Rohe (VfA):

Sie sagen „prinzipiell“ und „könnte möglich sein“. Wie ist denn das Gefühl

(Heiterkeit)

aus der Diskussion heraus? Das würde mich interessieren. Denn für mich ist das ein sehr relevanter Punkt. Wir reden hier schon seit langer Zeit darüber, dass viele Punkte – beispielsweise die Initialtherapie oder die Cross-overs – nicht genau dem Auftrag oder der Fragestellung entsprechen, die man offensichtlich vom G-BA bekommen hat. Also, überlegt das IQWiG, das zu machen, oder wird das – –

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Frau Schiffner, wenn wir jetzt mit Gefühlen anfangen, dann kommen wir gar nicht in die Mittagspause.

Julia Schiffner-Rohe (VfA):

Okay.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Also, ich habe das Gefühl, dass wir es uns anschauen. Im Prinzip halte ich die Ein- und Ausschlusskriterien derzeit nach wie vor so, wie wir sie gewählt haben, für sinnvoll. Ich bin eigentlich im Moment vom Gefühl her

(Heiterkeit)

nicht so geneigt, das zu ändern. Aber wir können uns – wie es Herr Bender und andere vorgeschlagen haben – im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse anschauen, was passieren würde. Und dass man solche Studien wie ASCOT natürlich dann auch aufnimmt, diese als sinnvolles Kriterium oder Vorgehen erachtet und sie im Rahmen der Diskussion oder einer entsprechenden Empfehlung dahin gehend, dass solche Dinge in der Darstellung der Effekte einer Therapie fehlen, dem Gemeinsamen Bundesausschuss mitteilt – was auch immer er damit macht –, ist sicherlich sinnvoll, und das nehmen wir auf jeden Fall wahr.

Ob das, was bisher gesagt wurde, ein Amendment erforderlich macht? – Vom Gefühl her eher nein. Aber was ist schon das Gefühl.

PD Dr. Peter Bramlage (Mahlow):

Ich muss das Thema Niere noch einmal aufmachen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Jetzt?

PD Dr. Peter Bramlage (Mahlow):

Jetzt und hier. Genau.

Im Vorbericht gibt es die Aussage, dass es letztlich keine Studien gibt, die die Nierenfunktion sauber bewerten. Ich hatte in einer Stellungnahme zum Berichtsplan genau angemerkt, dass nicht nur die GFR, sondern auch das Serumkreatinin als valides Surrogat für die Nierenfunktion angesehen sind. Da sind Sie anderer Meinung. Es gibt aber auch andere Meinungen,

z. B. die der EMEA, die das Serumkreatinin durchaus befürwortet.

Dieser Punkt ist – wie gesagt – zum Stadium des Berichtsplans kommentiert worden. Er ist nicht umgesetzt worden. Diesbezüglich kann man unterschiedlicher Meinung sein; da bin ich völlig bei Ihnen. Grundsätzlich wäre zu überlegen gewesen – da es zu der GFR keine gescheiterten Fragen oder keine gescheiterten Studien gibt –, ob man nicht zumindest das Serumkreatinin mit auswertet, auch wenn man letztlich zu dem Punkt kommen sollte, dass es Studien gibt, die einem nicht gefallen. Den Punkt sozusagen unter die Decke fallen zu lassen, finde ich nicht in Ordnung.

(Prof. Dr. Gerd Glaeske [Universität Bremen]: Es war kein Ausschlusskriterium!)

– Es fallen dadurch Studien rein und raus. Das ist der wunde Punkt.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Nein.

PD Dr. Peter Bramlage (Mahlow):

Dann melde ich mich später noch mal.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Wir besprechen das nachher. Ich glaube nicht, dass dadurch Studien rausfallen.

Prof. Dr. Heribert Schunkert (Med. Klinik Lübeck):

So als einfacher Kardiologe stellt sich öfters die Frage, welche die Therapie der ersten Wahl bei arterieller Hypertonie ist. Es ist im Grunde genommen die gleiche Frage, die jetzt auch hier vom G-BA gestellt worden ist. In meine Entscheidungen fließen natürlich Erkenntnisse ein, die z. B. aus der ASCOT- oder ANBP2-Studie stammen. Das heißt, ich glaube, in die klinische Entscheidung wird die Erfahrung, die man bei diesen Zehntausenden von Patienten gesammelt hat, einfließen. Von daher glaube ich auch, dass es sinnvoll ist, sich darüber Gedanken zu machen, ob die nicht auch in irgendeiner Form in einen solchen Studienbericht einfließen können, weil sie eben die Entscheidungen der Ärzte in der praktischen Situation

ganz entscheidend beeinflussen und weil sie letztendlich auch die Frage, die uns hier gestellt worden ist, widerspiegeln.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Wie gesagt, ich habe auch Bedenken, erst sich die Ergebnisse anzuschauen und dann zu sagen: Ach, so ist das, ja dann ändern wir eben die Ein- und Ausschlusskriterien. – Das ist eigentlich nicht das richtige Vorgehen – außer man hat den Eindruck, dass man bei den Ein- und Ausschlusskriterien etwas ganz falsch gemacht hat.

Prof. Dr. Hermann Haller (Med. Hochschule Hannover):

Gut, aber um das zu kommentieren – –

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ich gebe Ihnen recht, dass es schlecht wäre, sie unter den Tisch fallen zu lassen. Es ist nur die Frage: Wie nimmt man das auf?

Prof. Dr. Hermann Haller (Med. Hochschule Hannover):

Ich glaube, es ist ein Missverständnis, dass die Mehrzahl der Beiträge hier das nicht gefordert hat. Ich habe das vorhin auch ganz deutlich gesagt. Es geht vielmehr um die Erweiterung stringenter Kriterien. Das ist die Kritik. Die Kriterien, die jetzt da sind, sind so eng gefasst und bewerten nur die Intention. Es erfolgt also nicht eine Auswahl der Studien nach Wichtigkeit.

Hans-Jürgen Lomp (Boehringer Ingelheim Pharma & Co. KG):

Wir haben jetzt die ganze Zeit diesen wichtigen Punkt „Eskalationstherapie/identische Eskalationstherapie als zentrales Einschlusskriterium des bisherigen Berichtsplans“ diskutiert. Der Tenor, wie ich ihn mitbekommen habe, war: Erstens. Das ist methodisch nicht nötig. Zweitens. Es führt zu einer verzerrenden Bewertung der Initialtherapie.

Herr Sawicki, Sie haben eben gesagt, dass wir das Thema jetzt abschließen. Weil es so wichtig ist, sollten wir uns vielleicht ein Meinungsbild machen. Ich richte mich an die Kollegen, die sich bisher nicht zu Wort gemeldet haben. Wer von den Kollegen ist denn der Ansicht, dass dieses identische Eskalationsschema aufgehoben werden sollte? Vielleicht können wir es so machen, dass diejenigen die Hand heben, um hier einfach einmal ein Meinungsbild zu sehen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Nein, das machen wir nicht. Das machen wir mit Sicherheit nicht, und ich bin strikt dagegen. Dieses Gremium ist nicht irgendwie demokratisch legitimiert, sodass wir hier demokratische Entscheidungen treffen könnten. Jeder kann hier seine Meinung äußern, aber wir machen jetzt keine TED-Abstimmung, sodass hinterher für und wider irgendwelche Einschlusskriterien entschieden wird. Das ist kein Vorgehen im Rahmen der Methodik des Instituts, und das werde ich hier kraft meines Amtes unterbinden.

Hans-Jürgen Lomp (Boehringer Ingelheim Pharma & Co. KG):

Das wäre ein offenes und transparentes Vorgehen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Nein, das hat überhaupt keine Bedeutung.

Hans-Jürgen Lomp (Boehringer Ingelheim Pharma & Co. KG):

Ansonsten bleibt die Diskussion für sich genommen so stehen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Die Mehrheit hat nicht unbedingt Recht, und die Minderheit hat nicht unbedingt Unrecht.

Hans-Jürgen Lomp (Boehringer Ingelheim Pharma & Co. KG):

Da stimme ich Ihnen immer zu.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Deswegen werden wir hier nicht abstimmen. Denn daraus können wir gar keine Schlussfolgerungen ziehen. Was würden Sie denn machen, wenn gerade einmal 2 Hände aufzeigen? Sollen wir im Protokoll festhalten, dass 2 Leute Ihrer Meinung waren? – Nein, das machen wir nicht. Das führt auch zu nichts.

Hans-Jürgen Lomp (Boehringer Ingelheim Pharma & Co. KG):

Das führt zu einem Meinungsbild der hier Anwesenden, die allesamt kommentiert haben.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Herr Lomp, bitte. Das hat doch keinen Sinn.

Prof. Dr. Hans-Werner Hense (Universität Münster):

Ich glaube, es geht hier weder um Abstimmungen noch um Gefühle. Man versucht – Sie haben eben den Begriff der Evidence-Based Medicine häufiger benutzt –, die

wissenschaftliche Evidenz, die verfügbar ist, zu nutzen. Ich glaube, da ist in der letzten halben Stunde etwas ins Rutschen geraten. Ich möchte mein Votum, das ich eben für ASCOT abgegeben habe, nicht so verstanden wissen, dass das, was bisher im IQWiG-Bericht gemacht worden ist, falsch war. Ganz im Gegenteil: Ich glaube, um die Frage beantworten zu können, benötigt man eigentlich eine Interpretation; das habe ich auch in meiner Stellungnahme gesagt. Es ist nicht ganz klar, was der G-BA eigentlich wissen will.

Wenn man aber diese Frage so aufnimmt, dass man fragt: „Was für eine Evidenz haben wir, dass bei Beginn einer Therapie, von der man weiß, dass sie nachher eskaliert werden kann, bestimmte Wirkstoffgruppen am Anfang stehen? Was ist der Beleg dafür, dass bestimmte Wirkstoffgruppen einen höheren Nutzen haben als andere?“, dann ist das Vorgehen so, wie es hier gewählt worden ist, meiner Ansicht nach das adäquate.

Wenn man ASCOT dort nicht unterbringen kann, dann hat das einmal damit zu tun, dass ASCOT diese Frage nicht beantwortet. Das heißt nicht, dass die Frage schlecht ist, weil ASCOT darauf keine Antwort hat. ASCOT hat vielmehr eine andere Frage beantwortet. Dieser Punkt sollte meiner Ansicht nach durchaus im Bericht vorkommen.

Wir sollten jetzt allerdings nicht den Fehler begehen, zu unterstellen, dass im Prinzip alles, was dort vorliegt, dadurch mehr oder weniger invalidiert zu sein scheint. Das ist meiner Ansicht nach ausdrücklich nicht der Fall. Ich würde eine Studie, ANBP2, einschließen – das habe ich auch schon gesagt –, aber ansonsten sind die Ausschlusskriterien meiner Meinung nach diejenigen, die prospektiv und hinsichtlich der Frage, wie man überhaupt mit der Evidenz umgehen will, die einzig möglichen sind.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ich glaube, wir brauchen jetzt eine Pause. Wenn wir nach der Pause die anderen Punkte schnell abgearbeitet haben, können wir noch einmal darauf zurückkommen. Ich glaube, aus unserer Sicht ist das Meinungsbild eindeutig, und wir haben alles aufgenommen, was zu diesen Ein- und Ausschlusskriterien gesagt wurde.

Wir können jetzt ein Meinungsbild erheben. Glauben Sie, dass eine halbe Stunde Pause ausreicht?

(Heiterkeit)

– Gut, das ist mehrheitlich so entschieden. Dann machen wir bis Viertel nach eins Pause. Danach machen wir weiter. – Danke schön.

(Unterbrechung von 12:45 Uhr bis 13:15 Uhr)

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Meine Damen und Herren! Liebe Kolleginnen und Kollegen! In der Pause hat Herr Haller eine außerordentliche Wortmeldung angemeldet.

Prof. Dr. Hermann Haller (Med. Hochschule Hannover):

Ich möchte noch einmal zusammenfassen – auch wenn es eine Wiederholung sein sollte – und bezüglich der Ein- und Ausschlusskriterien ein Statement für das Protokoll abgeben; nach Absprache gilt dies für die Hochdruckliga, für die Arzneimittelkommission, für die Gesellschaft für Geriatrie, für die Gesellschaft für Pharmakologie und für die Freien, die sich hier so geäußert haben:

Wir alle denken, dass die Ein- und Ausschlusskriterien – wie schon erwähnt – zu stringent sind. Wir sind zwar für stringente Kriterien, aber insbesondere für das Eskalationsschema fordern wir, dass dort ein freies Eskalationsschema vorgegeben wird, weil es die Realität besser widerspiegelt und einen Eindruck vermittelt, in welche Richtung man gehen möchte.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Sind alle die, für die Herr Haller jetzt gesprochen hat, damit so einverstanden? – Gut. Wir werden dies auf jeden Fall berücksichtigen.

So, wir machen jetzt mit Tagesordnungspunkt 2 weiter, und dort behandeln wir gerade unter 2.3 die Zielgrößen.

Dr. Andrea Pahor (AstraZeneca GmbH):

Entschuldigung, ich darf noch einmal kurz unterbrechen. Zu den Ein- und Ausschlusskriterien möchte ich noch sagen, dass man letztendlich nicht nur RCTs heranziehen sollte, sondern dass man auch Beobachtungsstudien heranziehen sollte, um die Versorgungswirklichkeit abzubilden.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Gut. Dann machen wir diesen Punkt auch noch auf. Ich dachte, dass wir ihn in den vergangenen 2 ½ Jahren erledigt hätten. Das ist aber nicht der Fall. Dann müssen wir das noch einmal diskutieren.

Sollte man also, um die Versorgungsrealität abzubilden, auch nicht randomisierte kontrollierte Studien einschließen? Ich bitte um Wortmeldungen. – Bitte, Herr Anlauf.

Prof. Dr. Manfred Anlauf (Bremerhaven):

Was die harten Endpunkte angeht, geben andere Studien im Vergleich zu den randomisierten kontrollierten Studien nichts her, glaube ich. In Bezug auf die Frage der Verträglichkeit, Compliance, Adhärenz oder Persistence – wie auch immer Sie das nennen wollen – ist es aber unumgänglich, auch Kohortenstudien aufzunehmen. Ich habe in meinem Bericht eine Studie zitiert, die gezeigt hat, wie die Abbrüche bei bestimmten Antihypertensiva im Vergleich zu den anderen sind.

Um die Frage der Verordnungswirklichkeit und der Versorgungswirklichkeit besser abbilden zu können, können wir uns also nicht allein auf die RCTs verlassen. Hier ist von methodischer Seite vielleicht die Illusion entstanden, dass dies in den harten Kriterien der kardiovaskulären Komplikationen und der Mortalität mit aufgehoben ist. Dabei wird erstens nicht berücksichtigt, dass die Studiendauer wesentlich kürzer ist als viele Behandlungen draußen. Zweitens bleibt unberücksichtigt, dass die hier untersuchten Kollektive nicht mit den Kollektiven zu vergleichen sind, die unsere Kollegen in der Praxis zu versorgen haben.

Insofern würden wir dringend raten, das auch noch mit aufzunehmen – aber nur speziell für diese Fragen, nicht für die harten Endpunkte.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Nun bezieht sich die Hauptfragestellung auf die harten Endpunkte dazu. – Gibt es weitere Wortmeldungen, aber bitte nur zu dem Punkt „RCTs und Versorgungsstudien hineinnehmen?“ – Herr Griebenow.

Prof. Dr. R. Griebenow (Kliniken der Stadt Köln gGmbH):

Ich möchte nicht dezidiert zu der Frage Stellung nehmen, ob Sie Versorgungsstudien hineinnehmen oder nicht. Ich möchte nur anmahnen, dass Ihnen im jetzigen Bericht eine Strategie der zweiten Linie fehlt oder diese zumindest nicht kommuniziert wird.

Die Diskussion, die wir anhand des Eskalationsschemas über die Ein- und Ausschlusskriterien geführt haben, ist ja eine vordergründige Diskussion. Sie ist methodisch absolut notwendig. Dieser Punkt muss auch geklärt werden. Dann muss allerdings sekundär angeschaut werden, ob die von Ihnen vorgenommene Studienauswahl für eine Aussage medizinisch sinnvoll ist.

An dieser Stelle ist meine Bewertung: Da stoßen Sie, vorsichtig formuliert, an Grenzen. Ich könnte auch sagen: Es ist dann nicht mehr sinnvoll. Denn wenn Sie zum Beispiel den Medikamentenvergleich Betablocker gegen ACE-Hemmer mit 2 Studien besetzt haben, die entweder nur schwarze Patienten oder nur Diabetiker eingeschlossen haben, haben Sie

derartig verzerrte Patientenkollektive, dass Sie keine Aussage zum Patienten mit essenzieller Hypertonie in Deutschland treffen können.

In gleicher Weise könnten Sie andere Vergleiche durchgehen. Schauen Sie sich einmal Kalziumantagonisten gegen ACE-Hemmer an. Sie haben ABCD – nur Diabetiker –, Sie haben eine japanische Studie, die nur Patienten mit koronarer Herzkrankheit einschloss, und Sie haben ALLHAT mit 35 % Schwarzen. Da wird es entsprechend schütter.

Das heißt: Wenn Sie bei medizinisch sinnvollen Aussagen landen wollen, werden Sie diesen direkten Vergleich, so wie er konzipiert ist, verlassen müssen. Dann stellt sich die Frage: Welche weiteren Aussagen, die zu einer Entscheidung im medizinischen Alltag führen, ziehen Sie heran? – Ob diese Aussagen dann aus solchen Versorgungsstudien kommen können, wird zu entscheiden sein. Es muss aber eine Strategie der zweiten Linie geben.

Prof. Dr. Lars C. Rump (Ruhr-Universität Bochum):

Meine Wortmeldung bezieht sich eigentlich auf die Zielgrößen. Ich möchte an dieser Stelle aber kurz Folgendes sagen: Es wurde schon angesprochen, dass die Niereninsuffizienz noch ein Thema sein wird. Sie haben auch Studien ausgeschlossen, die Patienten mit Niereninsuffizienz und Hypertonie beinhalten. Ich weise darauf hin, dass 10 % der erwachsenen Bevölkerung in Deutschland Nierenerkrankungen haben. Alle diese Patienten haben eine Hypertonie. Wir kennen das hohe kardiovaskuläre Risiko dieser Patienten. Die Hypertonie ist hier eben therapierbar.

Diese Studien und vor allen Dingen auch die Endpunkte, die in diesen Studien benutzt worden sind, sollten mit eingeschlossen werden. Das werde ich – und wohl auch Herr Hoyer – unter dem Punkt „Zielgrößen“ noch einmal erläutern. – Ich wollte das an dieser Stelle nur erwähnen, weil auch diese Studien entweder aufgrund der Größe oder aufgrund der Zielgrößen von der Analyse ausgeschlossen worden sind, und darauf hinweisen, dass das noch einmal kommt.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Wenn wir uns diesem Feld widmen wollten, müsste man eine getrennte Fragestellung daraus machen, denke ich. Ich glaube nicht, dass man das an dieser Stelle aufnehmen kann. In diesem Zusammenhang werden wir uns nämlich den Verlauf der GFR anschauen müssen und viele andere Dinge anders angucken müssen, als wir das hier bei essenzieller Hypertonie gemacht haben. Deswegen wäre ich eher dafür, das nicht zu vermischen, sondern ganz klar zu sagen, dass dieser Bericht eben nicht für niereninsuffiziente Patienten gedacht ist. – Herr Rump.

Prof. Dr. Lars C. Rump (Ruhr-Universität Bochum):

Die Niereninsuffizienz ist aber doch keine so spezielle Erkrankung, wie sie hier vielleicht dargestellt wird. Ich sage noch einmal: Etwa 10 % der erwachsenen Bevölkerung haben nach den K/DOQI-Guidelines eine chronische Nierenerkrankung, also entweder bei normaler GFR eine signifikante pathologische Proteinurie, Albuminurie oder eine deutlich eingeschränkte Nierenfunktion. Dies gilt insbesondere auch für die Patienten mit einem höheren Lebensalter mit Hypertonie. Weil diese Gruppe von Patienten so groß und vielfältig ist und auch unter den Begriff „essenzielle Hypertonie“ fällt, können wir sie nach meiner Meinung nicht vollständig aus diesem Bericht herausnehmen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Da müssen wir abwägen. Das gilt natürlich auch für andere Patienten, zum Beispiel für Patienten mit koronarer Herzerkrankung oder für Patienten mit einer Herzpumpfunktionsstörung. Wenn wir anfangen, alle einzuschließen – Aber wir müssen das überlegen. Ich glaube allerdings eher, dass es sich lohnen würde, getrennte Berichte zu machen. Das wäre sauberer. Wir werden es aber diskutieren.

Das heißt natürlich nicht, dass das nicht wichtig ist; auf keinen Fall. Selbstverständlich ist das wichtig. Es betrifft auch viele Patienten – ebenso wie KHK und andere Aspekte. Nur ist die Frage: Kann man das hier sinnvoll einschließen, ohne Fehler zu machen? – Jetzt gehen wir in der Rednerliste weiter. Herr Lange.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG):

Zur Frage, ob RCTs oder nicht bzw. ob es Situationen gibt, in denen man nicht RCTs bzw. Kohortenstudien einschließen müsste, beispielsweise im Zusammenhang mit der Frage der Therapieadhärenz: Ich glaube, dass man an dieser Stelle erst einmal die Frage beantworten muss: Sind dazu denn RCTs möglich oder nicht? – Das muss man dann von der Frage unterscheiden, ob sie durchgeführt worden sind oder nicht durchgeführt worden sind.

Ich kann im Augenblick nicht richtig einsehen, warum man auch zu dieser Frage nicht Daten aus RCTs heranziehen könnte, weil die randomisierten Studien eigentlich das adäquate Studiendesign sind, um zu unverzerrten Schätzungen, unverzerrten Ergebnissen zu kommen. Ich glaube – aber da kann man mich ja überzeugen –, dass das hier eigentlich das adäquate Design ist und auch möglich ist.

Auch glaube ich, dass es gefährlich ist, davon abzuweichen; denn dann wird man keinen Anreiz mehr liefern, überhaupt noch solche Studien oder auch Abbildungen der Versorgungs-

realität durchzuführen. Es steht nirgendwo geschrieben, dass Studien der Versorgungsrealität nicht randomisiert durchgeführt werden dürfen.

Die Probleme, die immer als Grund dafür ins Feld geführt werden, dass RCTs hier nicht angemessen seien, weil das so selten sei oder erst nach langer Zeit auftreten würde oder was auch immer, trifft nicht nur auf RCTs zu, sondern auch auf Kohortenstudien, Fallkontrollstudien oder auch Anwendungsbeobachtungen. Dort sind die Ereignisse auch nicht häufiger und werden auch nicht schneller beobachtet; es ist genau das Gleiche. Da wird es aber meistens hinter dem ungünstigen Design verbrämt und ist nicht mehr erkennbar.

Die zweite Frage, die sich stellt, ist folgende: Bekommt man dann, wenn man das denn wollte und täte, eine ausreichende Ergebnissicherheit? – Ich muss also eine Abwägung treffen, und zwar zwischen „Ich sage jetzt nichts dazu, weil ich aus RCTs keine Evidenz habe“ und „Ich sage dazu etwas aus Nicht-RCTs“ – mit der Gefahr, dass ich eine völlig verzerrte Aussage mit nicht ausreichender Ergebnissicherheit bekomme.

An dieser Stelle lohnt sich meines Erachtens ein Blick in die relativ junge Literatur. Paul Glasziou hat Anfang dieses Jahres einen schönen Artikel im „BMJ“ veröffentlicht, wo es heißt: Ab einer Größenordnung von Effekten mit einem relativen Risiko von 10 – und das ist schon ziemlich viel – können wir wahrscheinlich auch aus nicht randomisierten Studien einigermaßen sichere Ergebnisse ziehen. – Ich fürchte, dass wir bei den Fragen oder den Endpunkten, die jetzt hier genannt worden sind, keine Ergebnissicherheit aus Kohortenstudien haben werden, die auch nur annähernd daran herankommt.

Langer Rede kurzer Sinn: Ich kann nicht so recht einen Sinn darin erkennen, hier auf niedrige Evidenzlevel zurückzugehen, weil die Aussage nur sein kann: Da kommt zwar irgendetwas raus; das Ergebnis ist aber so unsicher, dass wir eigentlich auch nicht mehr wissen als vorher. – Ich glaube, dann ist das fast eine Ressourcenverschwendung.

Dr. Andrea Pahor (AstraZeneca GmbH):

Prinzipiell gebe ich Ihnen recht. Wenn wir randomisierte klinische Studien dazu hätten, würden diese eine bessere Evidenzlage geben. Letztendlich ist es aber auch ein übliches Vorgehen, dass man dann, wenn man keine solche Evidenzbasis hat, eben die vorhandene Evidenz nimmt und diese auch entsprechend wertet. Bei vielen Bewertungen, auch von IQWiG, ist es letztendlich so, dass man dann, wenn keine randomisierten Studien vorhanden sind, einfach die Daten nehmen muss, die da sind.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG):

Wenn ich es jetzt richtig überblicke, sind in diesen Bericht ja Studien mit 100000 Patienten aus RCTs eingeflossen. Man kann also nicht sagen, dass keine RCTs dazu vorliegen. Natürlich liegen nicht zu allen Spezialfragestellungen RCTs vor. Nur: Dann dreht sich der Kreis an den Anfang zurück. Man kann die Fragestellungen natürlich so kompliziert machen oder so sehr auf den Einzelfall herunterbrechen, dass man nie Studien dazu machen kann. Von daher kann das eigentlich kein Argument sein.

Bei NICE sind sogar 140000 Patienten untersucht worden. Von daher glaube ich, dass genügend RCTs vorliegen. Man muss sich dann die Frage stellen: Warum sind diese Fragen dort nicht beantwortet worden?

Man kann einen solchen Bericht ja auch als Chance begreifen, zu sagen: Ja, es gibt noch Wissenslücken. Lass uns diese doch in Zukunft schließen – aber freundlicher Weise auch mit der Hilfe von Ihnen und allen anderen. Dann könnten wir vernünftige Studien dazu machen, um vielleicht in 5 oder 10 Jahren Antworten auf die Fragen geben zu können, die sich uns jetzt oder auch schon seit 10 Jahren stellen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Vielen Dank. – Ich würde auch gerne von dem häufig gebrauchten Bonmot weg, dass „nicht randomisiert“ „versorgungsreal“ heißt. Eine Fallkontrollstudie aus einer spezialisierten Universitätsklinik in – was weiß ich? – Tokio ist unter Umständen überhaupt nicht die Versorgungsrealität, die wir hier abbilden. Das heißt, dass man sich im ersten Punkt angucken muss, wie die Ein- und Ausschlusskriterien sind, um die Versorgungsrealität abzubilden. Was man sich an dieser Stelle primär anschaut, ist nicht das Studiendesign.

Dr. Andrea Pahor (AstraZeneca GmbH):

Das ist richtig. Aber Compliance – das wissen Sie auch – ist in den randomisierten Studien, die auf Wirksamkeit ausgelegt sind, ein enormes Problem. Normalerweise tut man alles, um die Compliance so hoch zu halten, wie es geht. Und das ist künstlich. Das ist in vielen Studien so gelaufen. In ALLHAT hat man sogar ein Kit entwickelt, um sie möglichst hoch zu halten.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ja. Die Compliance ist natürlich in den Studien höher, die zur Überprüfung von Medikamenten durchgeführt werden, weil die Patienten besonders ausgesucht werden und weil die Studienumgebung anders ist. Wir haben das bei den Antiasthmatica ja gerade ausführlich mit der Firma Astra diskutiert.

Dafür gibt es ja Studienkonzepte, die wir auch in dieser Erörterung entwickelt haben. Man muss – zum Beispiel bei der Asthmatherapie – einfach Patienten nehmen, die non-compliant sind, diese Patienten in 2 Gruppen unterteilen, sie mit Kombitherapie versus Nichtkombitherapie behandeln, sie gegebenenfalls auch nicht jede Woche zur Verlaufsuntersuchung nachbestellen und dann schauen, welche Patienten davon profitieren und welche nicht.

Solche Designs gibt es also durchaus. Sie sind nur nicht gemacht. Das ist das Problem. Aber wenn etwas nicht gemacht ist, ist das keine Begründung dafür, dass wir schlechte Evidenz heranziehen.

Dr. Andrea Pahor (AstraZeneca GmbH):

Das ist richtig. Aber es gibt nun auch eine andere Datenlage.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ja. Die andere Datenlage kann man sich anschauen, wenn man annimmt, dass der Größeneffekt so ist, dass man aufgrund der anderen Datenlage tatsächlich auch eine Aussage treffen können wird. Wir nehmen hier an, dass die Unterschiede zwischen den Antihypertensiva minimal sind – vielleicht sogar so minimal, dass man sie ohne besondere Instrumente nur sehr schwer erkennen kann –, und glauben nicht, dass der Effekt eines einzelnen Antihypertensivums so groß ist, dass man in einer unkontrollierten und nicht randomisierten Studie diesen Effekt beobachten können wird.

Gegebenenfalls kauft man sich damit andere Probleme ein – zum Beispiel, dass bestimmte Patienten mit bestimmten Präparaten eher behandelt sind und diese Gruppe dann in einer unkontrollierten und nicht randomisierten Studie schlechter abschneidet. – Ich war aber gar nicht an der Reihe; Entschuldigung. Herr Anlauf.

Prof. Dr. Manfred Anlauf (Bremerhaven):

Ich möchte die Methodiker noch einmal vor der Vermutung warnen, dass man nun alles in den harten Endpunkten unterbringen könnte. Es ist etwas völlig anderes – das wurde eben angedeutet –, ob Sie eine Studie mit einer Bevölkerung durchführen, die sonst eine ganz schlechte medizinische Versorgung hat und der Sie jetzt anbieten, dass sie in den nächsten 5 Jahren fantastisch überwacht und untersucht wird, sofern sie sich an die Spielregeln hält und ihre Medikamente nimmt, oder ob Sie eine so verwöhnte und liberale Gesellschaft haben, wie wir es nun einmal sind, in der der Patient kommt und sagt: „Wenn ich in 4 Wochen wiederkommen soll und das Kalium kontrollieren lassen soll und eventuell auch noch Schwierigkeiten mit meiner Harnsäure habe, dann ist das nicht das Richtige für mich.“ Oder:

„Wenn ich mir jeden Morgen, wenn ich auf den Markt gehe, überlegen muss, wo die nächste Toilette ist, dann ist das nicht das richtige Medikament für mich.“ – Hier kommen völlig andere Gesichtspunkte ins Spiel, was die Persistenz der Einnahme angeht, als in diesen Studien vertreten sein können.

Deswegen plädiere ich für dasselbe wie andere Kollegen. Wir haben ja auch Studien dafür zitiert, dass beispielsweise bei Saluretika nach einem Jahr die Hälfte dieses Medikament nicht genommen hat. In Kohortenstudien gibt es immer wieder eine – zugegebenermaßen reproduzierte – Rangfolge in der Persistenz der unterschiedlichen Medikationen.

Wenn man hierzu eine Aussage machen will – und ich meine, dass man sie in einem solchen Gebiet auch machen muss –, muss man eben auch auf diese viel weicheren Evidenzgrade zurückgreifen, wenngleich man das natürlich auch mit kontrollierten Studien prüfen könnte. Die Frage ist nur: Wer würde solche kontrollierten Studien bezahlen – ganz abgesehen davon, wie lange solche kontrollierten Studien laufen?

Man kann nicht sagen: Wenn ein Problem einer kontrollierten Studie grundsätzlich zugänglich ist, lehne ich alle andere Evidenzen ab. – Man muss die anderen Evidenzen zumindest als Hypothesen generieren oder als vorläufige Eindrücke in einen solchen Bericht mit aufnehmen.

PD Dr. W. Dieter Paar (Bonn):

Erstens. Ich beantrage auch, den Berichtsplan zu ändern und RCTs nicht grundsätzlich auszuschließen. Die Gründe sind von Prof. Anlauf klar dargelegt worden. Wir haben daraus Informationen zur Versorgungsrealität und auch zu Nebenwirkungen.

Zweitens. Herr Lange, wenn Sie es im Berichtsplan grundsätzlich ausschließen, sich das anzuschauen, werden Sie auch nie erfahren, was Sie an diesen nicht interventionellen Studien lernen könnten. Da sehe ich das Problem.

Dr. Beate Wieseler (IQWiG):

Ich möchte mich noch einmal zum Punkt „Compliance“ äußern. Dieses Problem haben wir in einem anderen Projekt – „Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma“ – gerade im Detail bearbeitet. Auch dort war die Compliance natürlich ein wesentlicher Faktor.

In den entsprechenden Stellungnahmen sind uns auch Beobachtungsstudien eingereicht worden, die die verbesserte Compliance unter der Fixkombination im Vergleich zu freien Kombinationen nachweisen sollten. Wir haben uns diese Studien im Detail angeschaut und

sind zu dem Ergebnis gekommen, dass sie eigentlich nicht interpretierbar sind – aus den Gründen, die nun einmal im Studiendesign dieser Beobachtungsstudien liegen. Im Endeffekt war nicht feststellbar, inwieweit die Unterschiede, die wir in der Compliance gesehen haben, einfach auf Unterschiede in den Patientengruppen zurückzuführen waren. – Das ist der eine Punkt dazu.

Die andere Überlegung, die sich im Rahmen dieses Projekts ergeben haben, ist folgende: Wir halten die Compliance selbst eigentlich nicht für einen patientenrelevanten Endpunkt. Vielmehr hat eine verbesserte Compliance erst dann einen Vorteil für den Patienten, wenn daraus ein besseres Therapieergebnis entsteht. Von daher sehen wir das, wie gesagt, als einen intermedialen Schritt. Eine gegebenenfalls verbesserte Compliance wäre auch zu zeigen. Erst in dem Moment, in dem daraus ein besseres Therapieergebnis resultiert, entsteht auch ein Vorteil für den Patienten.

Es gibt systematische Übersichten, die dagegensprechen, dass das immer der Fall ist. Wenn wir also die Compliance als eine Art Surrogatparameter für den patientenrelevanten Endpunkt sehen, stellt sich die Frage: Ist es ein valides Surrogat? – In systematischen Übersichten ist gezeigt, dass es Studien gibt, in denen eine erhöhte Compliance zu besseren Ergebnissen führt. Es gibt auch Studien, in denen eine erhöhte Compliance zu unveränderten Therapieergebnissen führt. Und es gibt Studien, in denen eine erhöhte Compliance zu schlechteren Therapieergebnissen führt. Daher können wir nicht davon ausgehen, dass Compliance per se ein valides Surrogat für einen patientenrelevanten Endpunkt ist.

Des Weiteren möchte ich noch auf die Frage zurückkommen, ob man Compliance in RCTs messen kann. Ich denke, dass das grundsätzlich möglich ist. Dann müssen es natürlich RCTs sein, die auf diese Fragestellung ausgerichtet sind. Das heißt: Ich greife im Grunde genommen nur auf das Designcharakteristikum Randomisierung zurück. Ich muss weder die Einschlusskriterien so gestalten, dass ich Patienten einschließe, die per se besonders compliant sind, noch muss ich die Compliance in der Studie durch häufige Studienvisiten, durch Patiententagebücher oder durch irgendwelche Erinnerungen des Patienten an die Einnahme unterstützen.

Wir denken also, dass es möglich ist, RCTs zu machen, die die Compliance und das aus einer veränderten Compliance resultierende Therapieergebnis messen, und dass wir dann eine Ergebnissicherheit bezüglich dieses Faktors haben, die wir aus den Beobachtungsstudien so nicht bekommen können.

Prof. Dr. Manfred Anlauf (Bremerhaven):

Ich will nur kurz etwas direkt dazu sagen. Meines Erachtens muss man sich davor hüten, aus der kurativen Medizin bei Patienten, die leidensbelastet sind, Schlussfolgerungen zur Prävention bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen zu ziehen. Das ist ein ganz wichtiger Punkt.

Möglicherweise gibt es sogar RCTs. Mir ist aufgefallen, dass die Begriffe „Adherence“, „Compliance“ und „Persistence“ in der Suchstrategie nicht auftauchen. Ich habe diese Begriffe gesucht. Ich habe sie nicht gefunden.

PD Dr. Andrea Siebenhofer (Universität Graz):

Ganz kurz: Diese Begriffe sind nicht aufgetaucht, aber selbstverständlich in den Einschlusskriterien definiert. Das heißt: Alle Studien wären inkludiert worden, wenn es Angaben zur Lebensqualität gegeben hätte. Wir haben auch andere Outcomes wie Myokardinfarkt oder Gesamtmortalität berücksichtigt. Diese Begriffe haben wir ja auch nicht in die Suchstrategie aufgenommen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Wir müssen jetzt weitermachen. Auf der Rednerliste stehen noch 7 Leute. Danach ist aber Schluss. Sonst kommen wir einfach nicht durch. Unter dem Punkt „Verschiedenes“ wird man sich gegebenenfalls noch dazu äußern können. – Jetzt ist Herr Glaeske an der Reihe.

Prof. Dr. Gerd Glaeske (Universität Bremen):

Wir machen in Bremen ja seit Langem Versorgungsforschung. Ich möchte an dieser Stelle nicht nur als jemand, der hier als externer Reviewer mit tätig ist, sondern auch als jemand, der im Vorstand des Deutschen Netzwerks Versorgungsforschung aktiv ist, eine kurze Stellungnahme zu diesem Thema abgeben.

Ich glaube, man würde die Versorgungsforschung diskreditieren, wenn man jetzt versuchte, aus der Versorgungsforschung – gleich welcher Methodik – bestimmte Dinge abzuleiten, die auf die Realität der Versorgung hinweisen und die Versorgungsforschung sozusagen undifferenziert in den Mittelpunkt stellen. Wir ringen derzeit um eine angemessene Methodik in der Versorgungsforschung. Ich sehe dies derzeit weit und breit nicht.

Diesen Gesichtspunkt müsste es gar nicht geben; denn ich kann mich lebhaft daran erinnern, dass es Ende der 80er-Jahre – ich schaue jetzt Herrn Trampisch oder auch Herrn Lange an – ein wunderbares schmales Springer-Bändchen über die Möglichkeiten der methodischen Forschung und des Zugangs im Bereich von Arzneimittelstudien gegeben hat. Dort hatte auch

die Anwendungsbeobachtung einen ganz wichtigen Stellenwert. Nur: Die Anwendungsbeobachtung ist diskreditiert.

Ich glaube, dass die Versorgungsforschung unter demselben Problem leidet. Angeblich ist ein schneller Zugang zur Versorgungsforschung möglich – mit angeblich wichtigen Aussagen über eine angeblich valide Versorgungsrealität. Das alles sehe ich nicht. Von daher ist es notwendig, darüber nachzudenken, wie eine Methodik vernünftigerweise überhaupt aussehen kann.

An dieser Stelle sage ich Ihnen ganz eindeutig: RCTs und Versorgungsforschung widersprechen sich nicht. Ich sehe es als ein großes Defizit an, dass dies nicht auch im Rahmen der Versorgungsforschung entwickelt wird und ausschließlich im akademischen Bereich diskutiert wird. In dem Bereich, in dem ich es erwarten würde – ich schaue jetzt einfach einmal auf Ihre Seite und möglicherweise auch auf unsere Seite –, sehe ich es am allerwenigsten. Insofern glaube ich, dass die Versorgungsforschung sehr unter diesen methodischen Defiziten leidet.

Ich hoffe – das wäre der einzige Punkt, den ich mir wünschen würde; auch mit Blick auf das NICE, das ja Ansätze, zumindest methodisch vernünftige Ansätze, macht, bestimmte andere Daten mit aufzunehmen –, dass man hier über Folgendes nachdenken könnte: Wie muss Versorgungsforschung wirklich aussehen, um letzten Endes auch einen wichtigen Beitrag zu leisten? Derzeit ist das Einzige, was ich mir vorstellen kann, dass eine gut gemachte Versorgungsforschung hypothesengenerierend für RCTs wirkt – die ich letzten Endes aber in den Mittelpunkt setzen würde.

Auch insofern ist der Zusammenhang zwischen Versorgungsforschung und RCTs natürlich möglich. Selbst in so weichen Gebieten wie der Psychotherapie gibt es wunderbare RCTs im Rahmen der Versorgungsforschung. Ich halte es für umso wichtiger, darauf hinzuweisen, dass Versorgungsforschung und RCTs sich nicht nur nicht ausschließen, sondern dass es möglich ist – das sollte auch weiterentwickelt werden –, hier zu einer vernünftigen Basis und Reproduzierbarkeit zu kommen.

Ich glaube, dass in diesem Zusammenhang auch die vorhin genannten Aspekte – Persistence, Adherence und UAW, insbesondere systematische UAW-Forschung – tatsächlich auch im Rahmen von RCTs möglich wären. Da gibt es überhaupt kein Vertun.

Es wäre in meinen Augen wirklich ein Rückschritt, wenn man Versorgungsforschung, so wie sie sich heute darstellt, als ein methodisch valides Instrument heranziehen würde, um im Prinzip die Diskussion, die wir hier führen, zu untermauern.

Ich habe derzeit keine Endpunkte. Ich habe keine vernünftige Begleitung. Nicht einmal die Fragestellung der nicht interventionellen Aspekte in der Versorgungsforschung ist vernünftig geklärt.

Das habe ich zumindest bei der Anwendungsbeobachtung methodisch gesichert, indem ich dem Arzt über die Schulter schaue, aber sozusagen einen Plan davor mache. Versorgungsforschung wird heute ja leider oft, wenn man so will, retroektiv gemacht, nämlich mit Daten, die vorhanden sind, aber überhaupt nicht prospektiv. Insofern sollte man sich doch sehr große Beschränkungen auferlegen, wenn man diese Daten im Moment mit in die Diskussion einführt.

Ich würde es im Gegenteil als einen guten Schritt betrachten, über eine angemessene Methodik in der Versorgungsforschung nachzudenken, damit wir vielleicht irgendwann tatsächlich auch diese Daten aus diesem Bereich nutzen können.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Auch, damit man diesen wichtigen Teil der medizinischen Erkenntnis nicht dadurch diskreditiert, dass schlechte Methoden angewendet werden; denn das ist nicht ungefährlich. – Herr Bramlage.

PD Dr. Peter Bramlage (Mahlow):

Ich muss auf eine Diskussion zurückkommen, die Sie mit Herrn Rump geführt haben. In dieser Diskussion ist ein ganz wichtiger Aspekt untergegangen oder zumindest zu kurz gekommen, denke ich. Herr Rump hatte angemerkt, dass es natürlich einen größeren Teil von niereninsuffizienten Patienten gibt, die auch unter das Thema Initialtherapie fallen würden. Sie haben gesagt, Indikationen wie die Niereninsuffizienz lägen vielleicht auch außerhalb des vorliegenden Berichtes.

In den JNC-7-Guidelines gibt es ja die entsprechende Compelling Indication. Sehen Sie noch andere Compelling Indications, die es wie bei der Niereninsuffizienz nahelegen, auch andere Themen oder Patienten aus der Gültigkeit des Berichts herauszunehmen?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Wir müssen uns anschauen, welche Patienten in die Studien, die wir bewertet haben, eingeschlossen wurden. Nur für diese Patienten können wir eine Aussage treffen. Es sind nun einmal nur sehr wenige Patienten mit einer Niereninsuffizienz eingeschlossen. Natürlich gab es Patienten mit einer Mikroalbuminurie. Natürlich gab es auch Patienten mit einer Erhöhung des Kreatinins. Die Auswirkungen auf diese Patienten waren aber so selten, dass sich das nicht darstellen lässt. – Andrea Siebenhofer.

PD Dr. Andrea Siebenhofer (Universität Graz):

Ganz kurz: Wenn wir die Frage der Compelling Indications hinsichtlich der antihypertensiven Therapie beantworten möchten, ist das ein neuer Auftrag mit einer systematischen Suche und einer neuen Aufgabenstellung. Wir können jetzt nicht lapidar sagen: Für KHK gilt das. Für die Niereninsuffizienz gibt es etwas anderes. Für den Patientenstatus „post Myokardinfarkt“ gilt etwas anderes. – Das kann man nicht. Das war auch nicht Teil des Auftrags. Auftrag war wirklich die essenzielle Hypertonie des Standardhypertonikers, des allgemeinen Hypertonikers, des Wald-und-Wiesen-Hypertonikers. Diese individualisierte Therapie können wir nicht anstreben. Das wird auch nie möglich sein. Darum kann man auch die Frage der Compelling Indications nicht beantworten.

PD Dr. Peter Bramlage (Mahlow):

Ich bin komplett auf Ihrer Seite. Ich finde es wunderbar, dass es hier Compelling Indications gibt; denn das wurde mir aus dem Vorbericht nicht klar. Im Zusammenhang mit den JNC-7-Guidelines ist es ja durchaus stringent, über solche Compelling Indications nachzudenken. Beim Lesen des Vorberichts hatte ich den Eindruck, dass es für jeden in gleicher Weise gilt und dass es diese Compelling Indications nicht gibt. Es ist aber gut, dass Sie sagen, dass es sie gibt.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Das müssen wir dann vielleicht noch etwas genauer beschreiben. – Jetzt machen wir auf der Rednerliste weiter. Sonst kommen wir nicht voran.

(Zuruf)

– Sie ist ja geschlossen. – Frau Schiffner.

Julia Schiffner-Rohe (VfA):

Ich mache es kurz und verzichte auf meinen Beitrag. Er hat sich ohnehin schon erübrigt.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Geben Sie das Wort an einen anderen ab? – Nein. Dann ist Herr Rahn an der Reihe.

Prof. Dr. Karl Heinz Rahn (Universitätskliniken Münster):

Gestatten Sie mir eine kurze Antwort auf die Bemerkung von Herrn Lange, warum keine randomisierten kontrollierten Studien zu Compliance und Therapieabbrüchen durchgeführt werden. Die Antwort ist ganz einfach, glaube ich: Es findet sich niemand, der sie finanzieren wird. Die DFG wird es sicher nicht tun.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ja, sehr richtig. Wir müssen auch darauf drängen. Es ist auch eine gewünschte Nebenwirkung von IQWiG-Berichten, dass wir sagen: Das bräuchten wir für eine sichere Aussage, und das haben wir nicht. – Stefan Lange.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG):

Das kann man meines Erachtens so nicht stehen lassen. Das ist es, was wir immer wieder hören: Wer soll das bezahlen? Wer hat so viel Geld?

Wenn das eine forschungsrelevante Frage ist, dann sitzen – das hat Herr Glaeske eben auch schon gesagt – in dieser Runde genau die richtigen Akteure, die sich eventuell über die Finanzierung, aber auch über die Durchführbarkeit solcher Studien Gedanken machen müssen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Wer ist das denn?

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG):

– Peter ...

Sie führten die DFG an. Ich kann mir vorstellen, dass hier der eine oder andere DFG- oder BMBF-Gutachter mit am Tisch sitzt. Ich sehe, dass es ein Problem ist, aber wir müssen das Problem angehen, wie in Deutschland – vielleicht auch in der EU oder sogar weltweit – Forschung finanziert wird. Dass wir gerade in Deutschland so wenige gute Studien haben, ist auch ein ganz komisches Problem.

Prof. Dr. Karl Heinz Rahn (Universitätskliniken Münster):

Herr Lange, ich denke, alle, die in der Forschung tätig sind, wären Ihnen dankbar, wenn Sie hier eine Finanzquelle nennen könnten.

(Dr. Karl Krobot [MSD SHARP & DOHME GMBH]: Herr Sawicki,
das ist nicht mehr zielführend!)

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ich werde aufgefordert, hier abzubrechen, aber es ist eine wichtige Frage.

– Es ist nicht mehr zielführend, das ist richtig. Ich habe mich aus verschiedenen Gründen schwer getan, Herrn Rahn zu unterbrechen.

Prof. Dr. Hans-Werner Hense (Universität Münster):

Ich möchte noch einmal auf diese etwas weichen Endpunkte eingehen. Wenn es Nebenwirkungen wären, die trotz des eben angesprochenen härteren Regimes oder der stärkeren Kontrolle, die in den Trials laufen, wirklich beim Patienten zum Abbruch führen würden, müsste sich so etwas auch in den randomisierten Studien niederschlagen. Das heißt, die stärkeren Nebenwirkungen müssten wahrnehmbar sein. Wir haben trotz all dieser Nebenwirkungen – Diabetes wird ein Punkt sein, der noch kommt, oder Hypokaliämie – zum Teil lebensbedrohliche Endpunkte. Es scheint nicht so zu sein, dass der Nutzen in der Gruppe der Patienten dadurch wesentlich eingeschränkt wird.

Ich wollte eigentlich einen anderen Punkt ansprechen, der hier viel wichtiger ist. Es ist von Herrn Anlauf angesprochen wurden, dass es eine Gruppe von Patienten ist, die chronisch langzeitbetreut werden muss und im Prinzip kein subjektives Krankheitserleben hat. Hier liegt das Problem in der Behandlung dieser Patienten. Ich weiß nicht, ob dieses Problem wirklich mit verschiedenen Antihypertensiva und verschiedenen Wirkstoffgruppen zu lösen ist.

Wir haben im Land ein Problem damit, die Hypertonie zu behandeln. Wenn wir uns Arbeiten anschauen, die dies etwas genauer unter dem analytischen Mikroskop betrachten – z. B. den Kardiomonitor –, dann stellen Sie fest: In den USA, wo die Behandlung wesentlich erfolgreicher ist, ist die Verteilung unter denjenigen Hypertonikern, die behandelt werden, bezüglich der Medikamentengruppen nicht anders als bei uns. Es gab gerade Anfang des Jahres eine Publikation von Wang, die das bei Kardiomonitor gemacht haben: Es gibt 2 Unterschiede: Die Amerikaner behandeln früher, und sie behandeln intensiver.

Da liegen die Unterschiede. Von daher glaube ich, dass es in der unmittelbaren Diskussion mit dem Patienten – wie auch immer sie aus der klinischen Sicht von Bedeutung sein mag – darum geht, den Patienten in der Therapie zu halten. Ich glaube nicht, dass das durch Therapiesubstanzen oder durch Wirksubstanzen spezifisch gefördert wird.

Prof. Dr. Joachim Hoyer (Universitätsklinikum Marburg):

Wie es Frau Siebenhofer eben schon sagte, geht es darum, dass wir Hypertoniepatienten und nicht niereninsuffiziente oder sonstige Patienten behandeln. Deswegen ist das Therapieziel, das in die Analyse aufgenommen wurde, terminale Niereninsuffizienz, falsch. Sie können nicht unter geordneten Bedingungen innerhalb von 3 Jahren jemanden haben, der ein normales Kreatinin oder eine normale Nierenfunktion hat – das ist Einschlusskriterium für alle Studien –, der dann plötzlich an die Dialyse kommt. Das ist kein Studienergebnis, sondern ein Behandlungsfehler, wenn Sie das in 3 oder 5 Jahren hinbekommen.

Deswegen plädiere ich dafür, das zu ändern, zumindest hervorzuheben – vielleicht auch in Studien; Sie haben ja Gründe, weswegen Sie darauf kommen –, dass das nicht das Therapieziel ist. Das Therapieziel der Hypertoniebehandlung ist aber sehr wohl die Verhinderung von Nierenschädigungen. Jetzt ist die Frage, ob man das messen kann. Es gibt natürlich Möglichkeiten, das zu messen; das ginge in Richtung Proteinurie. Sie, Herr Sawicki, kennen sich darin exzellent aus. Ich weiß auch nicht, ob es das richtige Kriterium ist, aber man muss es bedenken. Heutzutage wird es von allen Nierenfachgesellschaften als ein wichtiger Frühparameter für eine Nierenschädigung angesehen, also bevor sich das Kreatinin ändert und bevor wir das richtig messen können. Das ist vielleicht doch eine Überlegung wert.

Noch ein Detail: Ich plädiere dafür, die afroamerikanischen Studien herauszunehmen. Jedenfalls als Nierenspezialist muss ich das hervorheben. Das hat keine anderen Gründe, sondern nur diesen: Es ist wahrhaftig anscheinend so, dass das RAS-System bei der schwarzen nordamerikanischen Bevölkerung anders reguliert ist, und das hat Auswirkungen auf die Studien. Ein Vorschlag wäre, die AASK herauszunehmen und eventuell zu bedenken, ob man nicht doch in der ALLHAT-Studie zumindest einen Extrabeitrag dazu bringt, wie das Ergebnis der ALLHAT-Studie ohne die Schwarzen aussähe. Ich glaube, das würde uns helfen und spätere Kritik an dem Bericht verhindern. Denn es wäre eine einfache Kritik, von außen zu sagen: Alles ist ALLHAT-basiert wegen der Schwarzen. – Das wäre hinsichtlich all der Mühe und Arbeit schade.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ja, das haben wir vor. Übrigens ist auch die Darstellung, die jetzt vorliegt, mit und ohne ALLHAT durchgeführt worden.

Die Niereninsuffizienz ist als ein patientenrelevanter Endpunkt der Vollständigkeit halber aufgenommen worden. Man hätte uns Vorwürfe gemacht, wenn sie nicht drin wäre. Natürlich ist eine terminale Niereninsuffizienz ein patientenrelevanter Endpunkt.

Prof. Dr. Ingrid Mühlhauser (Universität Hamburg):

Ich habe bisher nichts gesagt, weil ich dachte, dass die anderen sowieso alles sagen. Und es ist tatsächlich so: Es ist schon alles gesagt worden. Aber trotzdem wollte ich jetzt kurz Stellung beziehen, weil ich erstens selber ein Gutachten zu diesem Bericht geschrieben habe und weil ich zweitens als Mitglied des Wissenschaftlichen Beirats hier sitze. Aus dieser Funktion heraus möchte ich noch mal unterstreichen, dass ich die Ein- und Ausschlusskriterien so, wie sie gewählt wurden, aus Sicht der evidenzbasierten Medizin als sehr angemessen erachte. Ich möchte darauf verweisen, dass man sich auf die primäre Fragestellung dieses Reviews besinnt, wie es auch in der Einleitung von Peter Sawicki ausgeführt wurde.

Der zweite Punkt: Ich möchte darauf hinweisen, dass es sehr richtig ist, dass man hier ausschließlich randomisiert-kontrollierte Studien einbezieht. Herr Glaeske hat jetzt auch noch mal deutlich gemacht, dass selbst für die Versorgungsforschung primär randomisiert-kontrollierte Studien zu fordern sind und dass man hier Kohortenstudien nicht mit einbeziehen kann, um diese primäre Fragestellung dieses Reviews zu beantworten.

Außerdem möchte ich noch mal darauf hinweisen, dass man selbstverständlich nach dem methodischen Vorgehen, nach den Kriterien, die wir uns hier gesetzt haben, nicht aus anderen Studien Daten nachschieben darf, falls man im Nachhinein merkt, dass Daten fehlen, um ein paar mehr Patienten zu haben. Man darf auch nicht einfach andere Gruppen ausschließen. Selbst wenn hier Subgruppen enthalten sind, bezüglich derer man meint, dass sie für unseren Lebensraum nicht relevant sind, gibt es nach der Methode der evidenzbasierten Medizin den Ansatz, dass wir überlegen, inwiefern diese Ergebnisse aus den Studien auf unsere Situation hier in Deutschland und auch auf den einzelnen Patienten, der zu behandeln ist, übertragbar sind.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Herr Glaeske und Arne Melander mussten uns verlassen.

Prof. Dr. Joachim Hoyer (Universitätsklinikum Marburg):

Darf ich dazu kurz etwas sagen?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Eigentlich nicht mehr, Herr Hoyer. Die Rednerliste war schon geschlossen. Herr Griebenow ist da noch reingerutscht. Sonst kommen wir nicht weiter. Aber bitte.

Prof. Dr. Joachim Hoyer (Universitätsklinikum Marburg):

Aus wissenschaftlichen Gründen kann ich nachvollziehen, was Sie sagen, aber aus medizinischen Gründen ist es so, dass die schwarze Bevölkerung doch einen Unterschied aufweist. Das muss man bedenken. Ich verstehe Ihr Motiv.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Das machen wir ja. Wir haben einen Abschnitt, der das jetzt schon berücksichtigt, und das werden wir auch noch ausbauen. Also, das ist ein valider Einwurf, und wir wollen dem auch auf jeden Fall nachgehen.

Prof. Dr. R. Griebenow (Kliniken der Stadt Köln gGmbH):

Ich habe ein bisschen den Eindruck, Herr Sawicki, dass eine krumme Situation entstanden ist. Auf der einen Seite wird gesagt: Ziehen Sie doch ruhig auch andere Daten herbei. – Das erweckt so ein bisschen den Eindruck, als wüssten diejenigen, die es sagen, dass da auf jeden Fall noch valides Material versteckt ist, das Sie nicht berücksichtigt haben.

Auf der anderen Seite sagen Sie und Ihre Mitarbeiter: Nein, das wollen wir nicht. – Es vermittelt den Eindruck, als wüssten Sie, dass da auf gar keinen Fall valides Material drin ist.

Um es noch einmal auf den Punkt zu bringen, Frau Mühlhauser: Gucken Sie sich Ihre Auswahl an, und dann lassen sich Ihre Fragen beantworten: Wenn ein Medikamentenvergleich aus einer Studie, die nur Schwarze und Diabetiker enthält, besteht, dann ist daraus für den deutschen – wie sagten Sie doch so schön? – Feld-Wald-und-Wiesen-Hypertoniker keine Aussage zu gewinnen. Dieses Feld ist leer.

Dann müssen Sie sich überlegen, wie Sie zu Aussagen zu diesem Medikamentenvergleich kommen. Ich will nichts aufdrängen, aber das ist eigentlich nur als Auftrag dahin gehend zu verstehen, dass Sie irgendeine Second-Line-Strategie haben müssen. Überprüfen Sie doch einfach, ob Compliance im Bereich Hypertonie so schlecht ist, wie es sich in anderen Feldern herausgestellt hat. Sie werden etwas sagen müssen, wenn Sie aufgrund der Endpunktstudien zu keinem einheitlichen Ergebnis kommen.

Im Übrigen – ich hatte es vorhin schon gesagt – ist es so: Wenn Sie ähnliche Kriterien anlegen, ist Ihr Vergleich ACE-Hemmer versus Kalziumantagonisten auch leer. Der ist nicht auf den deutschen Patienten mit unkomplizierter essenzieller Hypertonie anwendbar. Dann müssen Sie entweder sagen: „Dazu können wir nichts sagen“, oder Sie haben eine andere Strategie. Darauf können wir gleich bei den Zielgrößen kommen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Sie sprechen die Frage der Übertragbarkeit an. Wenn wir uns darauf beziehen, dass wir tatsächlich in der deutschen Versorgungsrealität solche Studien brauchen, dann sind natürlich alle Felder leer. Es ist die Frage: Wo ist es nicht mehr übertragbar? – Das ist eine schwierige Frage. Wo ist die Grenze der Übertragbarkeit? – Die haben wir noch nicht gelöst.

Jetzt noch Thomas Kaiser, und dann ist endgültig Schluss.

Dr. Thomas Kaiser (IQWiG):

Das passt jetzt noch mal ganz gut, weil Sie, Herr Griebenow, das gerade noch einmal angesprochen haben: Weiß man vorher, welches Studienmaterial da ist? Und wird es nicht einbezogen, weil man sowieso weiß, dass dabei nichts herauskommt?

Herr Paar hat hier eben gesagt: Wenn Sie sich nicht alles angucken, wie wollen Sie dann wissen, dass da wirklich nichts dabei ist, das unter den Bedingungen, wie Sie z. B. Herr Lange geschildert hat, einen so dramatischen Effekt zeigt, dass man dort nicht etwas sehen würde? – Wir sitzen auch hier, weil Sie Stellungnahmen abgegeben haben. Wir sitzen auch hier, weil Sie in den Stellungnahmen Publikationen und Studien nicht nur zu diesem Thema, sondern auch zu anderen Themen genannt haben, die den Ein- und Ausschlusskriterien des Berichts nicht entsprochen haben. Bei diesen sind Sie vielmehr davon ausgegangen, dass sie, obwohl sie nicht den Ein- und Ausschlusskriterien entsprochen haben, doch eine solche Datenlage bieten, dass man aufgrund dieser Studien die Ein- und Ausschlusskriterien ändern müsste. Das haben ganz viele Stellungnehmer zu ganz vielen Berichten getan, auch zu diesem Bericht.

Unser Vorgehen ist ähnlich wie bei dem Asthmabericht: Wir schauen uns diese genannten Studien – unabhängig davon, ob es randomisierte sind oder nicht – dahin gehend an, ob sich aus diesen Studien zunächst theoretisch ein solch dramatischer und hinreichend ergebnissicherer Effekt ableiten lässt, dass man unsere Ein- und Ausschlusskriterien überdenken müsste. Also, in diesem Bereich zeigt sich ein solcher Effekt, und deswegen kann man für diese Unterfragestellung nicht randomisierte Studien heranziehen.

Ich möchte Sie in diesem Zusammenhang auch noch mal darauf hinweisen, dass wir auch zum Zeitpunkt des Berichtsplans nach der neuen Methodik 2.0 genau nach solchen Daten fragen. Es macht also keinen Sinn, pauschal zu sagen: „Ihr müsst die Weltliteratur anschauen.“ – Es macht vielmehr viel mehr Sinn – und nur darauf werden wir auch eingehen –: Wenn Sie sagen: „Man braucht nicht randomisierte Studien dieser und jener Konstellation. Hier ist eine solche nicht randomisierte Studie dieser und jener Konstellation,

die dieses und jenes Ergebnis ergebnissicher zeigt“, werden wir es beurteilen; tatsächlich muss man das tun. Zu fordern, die Weltliteratur ohne einen Beleg zu sichten, ist diesbezüglich nicht hilfreich.

PD Dr. W. Dieter Paar (Bonn):

Als direkt Angesprochener direkt ein Satz: Das habe ich nicht gesagt.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Jeder ist hier direkt angesprochen.

PD Dr. W. Dieter Paar (Bonn):

Das habe ich so wirklich nicht gesagt. Die Crux ist: Wir haben den Berichtsplan nicht zusammen erörtert. In dem Berichtsplan steht: Es werden nur randomisierte kontrollierte Studien herangezogen. Das steht da drin. Das ist nie erörtert worden. Das habe ich gesagt.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Richtig. Das ist nicht erörtert worden. Das machen wir ja jetzt. Es sind Studien benannt worden, und die Studien, die in den Stellungnahmen benannt wurden – unabhängig vom Design –, schauen wir uns selbstverständlich an. Und wenn dort Studien enthalten sind, die einen dramatischen Effekt bezüglich eines patientenrelevanten Endpunktes zeigen, dann werden wir diese selbstverständlich berücksichtigen. Das ist doch klar.

PD Dr. Peter Bramlage (Mahlow):

Sie hatten damals überhaupt keine Herstelleranfrage gemacht. Wie ist das zu erklären?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Wir haben keine Herstelleranfrage gemacht. Nein.

PD Dr. Peter Bramlage (Mahlow):

Auf der Suche nach Evidenz, die Sie nicht kennen oder die in der Weltliteratur verborgen ist, wundere ich mich. Daher ist die Frage, warum das nicht passiert ist.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Nein, wir haben keine Herstelleranfrage gemacht, weil wir in diesem Fall angesichts der Größe der Studien nicht dachten, dass es hier kleinere Studien, die vielleicht für die Zulassung verwendet wurden, nicht publiziert sind und nicht vorliegen. Das haben wir nicht gedacht.

Wir haben gedacht: Wenn Sie die Möglichkeit haben, im Rahmen des Stellungnahmeprozesses solche Studien zu benennen, dann würden Sie sie uns mitteilen. Das haben wir gedacht.

Sonst machen wir bei Fragestellungen, bei denen wir davon ausgehen, dass es unter Umständen unpublizierte Studien gibt, regelhaft eine Herstelleranfrage, aber hier hätten wir quasi nahezu alle Hersteller anschreiben müssen.

Anne-Kathrin Stich (IQWiG):

Wir kommen zu

Tagesordnungspunkt 2.3:

Zielgrößen

Diesbezüglich haben wir uns 3 wesentliche Aspekte herausgesucht: die Blutdruckänderung als valides Surrogatparameter, die Diabetogenität bzw. Blutzuckeränderung und die terminale Niereninsuffizienz.

Den letzten Punkt haben wir schon ziemlich ausführlich diskutiert, sodass wir mit der Blutdruckänderung als valider Surrogatparameter beginnen. Dazu wurde in einer Stellungnahme vorgeschlagen, dass der Blutdruck aufgenommen werden sollte, zumindest bei nicht nachgewiesenen Unterschieden, bei patientenrelevanten Endpunkten. Wir möchten gerne wissen, welche Begründung es dafür gibt. – Dieser Vorschlag kam von Boehringer Ingelheim.

Hans-Jürgen Lomp (Boehringer Ingelheim Pharma & Co. KG):

Dazu möchte ich bemerken: Ich war an dem Kommentar zum Berichtsplan nicht beteiligt, und da nur ein Teilnehmer hier erscheinen konnte, sind die Autoren dieser Kritik an dem Berichtsplan nicht erschienen. Insofern möchte ich die Diskussion erst einmal allgemein eröffnen, und ich kann dann gegebenenfalls immer noch etwas dazu sagen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Gut. Dann machen wir das so. – Wortmeldungen zum Aspekt „Blutdruck als valider Surrogatparameter“? – Herr Anlauf.

Prof. Dr. Manfred Anlauf (Bremerhaven):

Ich möchte mich nur ungern wiederholen; daher ganz kurz: Es gibt Meta-Analysen der Autoren der großen Studien, und die haben in Vorberichten immer wieder gezeigt, dass das

Ergebnis, gemessen an der Odds Ratio oder dem relativen Risiko der einzelnen Komplikationen, eine Beziehung zu den Differenzen in den Blutdruckwerten aufweist; vor allem systolische Differenzen zwischen den einzelnen Studienarmen.

Es ist hier kein prinzipiell anderes Paradigma der Auswertung verlangt. Vielmehr geht es um die Frage, ob man es nicht so übernehmen und einbringen kann. Es ist nicht nur eine theoretische Überlegung. Wir sind uns alle, glaube ich, einig, dass die Versorgung der Hypertoniker in Deutschland ein sehr großes Problem darstellt. Und wir haben – glaube ich – die Gefahr – wir haben es in der Nephrologie erlebt –, dass wir es zu sehr zulassen, dass sich die Kollegen auf bestimmte Substanzgruppen konzentrieren und weniger das Gewicht darauf legen, wie wichtig es ist, diese Zielwerte zu erreichen. Ich glaube, dass es auch kaum kommuniziert ist, welche Zielwerte beispielsweise in ALLHAT oder ASCOT erreicht wurden. Dort wurden Mittelwerte von 135:75 erreicht; das muss man sich mal auf der Zunge zergehen lassen.

Deswegen ist es meiner Meinung nach ganz wichtig, dass wir uns auch – er wurde eben als valider Surrogatparameter bezeichnet, und die Validität scheint mir inzwischen deutlich unterstrichen zu sein – um den Blutdruck kümmern. Und um den Kreis zur Nephrologie zu schließen: Es gab dann eine Meta-Analyse von Kansas, die sich der Frage gewidmet hat, inwieweit ACE-Hemmer und Sartane hier ein besonderer Vorzug zukommt.

Es hat sich einerseits ziemlich eingeeignet auf Patienten mit einer Proteinurie und andererseits ganz deutlich herausgestellt, wie wichtig es ist, dass der Blutdruck gesenkt wird und dass die Differenzen zwischen den einzelnen Studien häufig einzig und allein durch Blutdruckdifferenzen erklärt werden. Deshalb ist es – glaube ich – eine wichtige zusätzliche Information, ganz abgesehen davon, dass man bestimmte Probleme wie die Subgruppen bei den Schwarzen und das Nichtansprechen auf die ACE-Hemmer auf diese Weise womöglich eliminieren kann.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Völlig richtig, Herr Anlauf, auch aus meiner privaten Sicht. Ich habe in meiner Zeit, als ich in Düsseldorf die Komplikationsambulanz für Diabetes geleitet habe, ganz viele Patienten mit Diabetes und einer Niereninsuffizienz gesehen. Sie hatten ACE-Hemmer. Fertig. Wenn ich den Kollegen angerufen habe, bekam ich als Antwort: Wieso? Der ist doch spezifisch nephroprotektiv. Da muss man sich um den Blutdruck gar nicht mehr kümmern.

(Heiterkeit)

Also, man muss auch überlegen, was man mit solchen Aussagen in der Versorgungsrealität tatsächlich anrichtet. Insofern finde ich Ihren Beitrag sehr wertvoll. Danke schön.

PD Dr. Peter Bramlage (Mahlow):

Ich glaube, die Wertigkeit des Blutdrucksurrogats bei älteren Patienten, hinsichtlich derer man Mortalitätsstudien hat, kann man kontrovers diskutieren; da gibt es hier im Raum sicherlich eine Fifty-fifty-Meinung.

Was die Jungen angeht – ich hatte es schon eingangs erwähnt –, so sollte man so einen Parameter wirklich als beste verfügbare Evidenz heranziehen, um überhaupt etwas über diese Patientengruppe sagen zu können.

Prof. Dr. Hermann Haller (Med. Hochschule Hannover):

Wir wollen auch noch einmal unterstreichen, dass der Blutdruck unbedingt herangezogen werden sollte. Ich habe Herrn Bramlage gerade so verstanden, dass bei dieser jüngeren Patientengruppe aufgrund der geringeren Morbiditäts- und Mortalitätszahlen eine bessere Aussage da ist.

Ich finde, ein wichtiger Aspekt des Berichts und der Diskussion, die damit erfasst wird, ist: In welche Richtung zielt das denn? Und wenn der Blutdruck dort rausfällt – und das tut er im Bericht –, dann ist es natürlich so, dass damit der Behandlung und der ganzen Strategie ein Bärendienst getan wird. Das müsste mit auftauchen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Moment. Das fällt ja nicht raus. Als – zumindest zeitweise – unparteiischer Vorsitzender dieser Runde muss ich betonen: Einer der ersten Sätze ist, dass die Senkung des Blutdrucks einen unbestrittenen Wert darstellt. Jetzt stellt sich die Frage, ob darüber hinaus – das wurde an mehreren Stellen geschrieben – eine bestimmte Substanz spezifische Vorteile hat. Kein Mensch bestreitet die Wertigkeit des Blutdrucks.

Prof. Dr. Lars C. Rump (Ruhr-Universität Bochum):

Ich unterstreiche alles, auch was eben zur Wichtigkeit des Blutdrucks gesagt worden ist. Ich möchte Herrn Anlauf ein bisschen dahin gehend widersprechen, dass die Nephrologische Gesellschaft nicht immer und überall sagt, dass die Erreichung des Zielblutdrucks die wichtigste Maßnahme ist.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Hat Herr Anlauf das gesagt?

Prof. Dr. Manfred Anlauf (Bremerhaven):

Ich habe nicht gesagt, dass die Nephrologische Gesellschaft das nicht getan hat. Ich habe gesagt, was draußen angekommen ist, und konnte natürlich bestätigen, was Herr Sawicki gerade gesagt hat.

Prof. Dr. Lars C. Rump (Ruhr-Universität Bochum):

Ich meine aber, dass es so ist, dass die Versorgungsrealität zeigt, dass die Hemmstoffe des Renin-Angiotensin-Systems aufgrund pathophysiologischer Überlegungen, nämlich eines aktivierten Renin-Angiotensin-Systems vor allen Dingen intrarenal, besonders wirksame Blutdrucksenker gerade bei unserer Fragestellung, nämlich was als erste Therapie gewählt werden soll, sind. Die senken den Blutdruck besser, wenn man sie als initiale Therapie einsetzt. Das ist das, was meiner Meinung nach viel zu wenig berücksichtigt wird.

Prof. Dr. Hans-Werner Hense (Universität Münster):

Ich würde mich beim Blutdruck als Endpunkt eher etwas zurückhaltend äußern. Die ganz einfache Situation – ich möchte jetzt gar keinen Streit beginnen –: ALLHAT bietet ein Beispiel dafür, dass wir eine effektive Blutdrucksenkung erreichen können und dass dennoch die Endpunkte, die den Patientennutzen definieren – als Beispiel war hier das Doxazosin –, problematisch sein können. Das heißt, sich nur den Blutdruck anzuschauen, ist bei Blutdrucksenkern, die durch Tests durchgelaufen sind und den Blutdruck senken sollen, aus meiner Sicht eine relativ triviale Übung.

Es kommt vielmehr darauf an, dass die dem Patienten nutzen; es geht um den längerfristigen Nutzen. Und das ist, Prävention und Endorganschutz zu bewerkstelligen.

Blutdrucksenkung alleine ist aus meiner Sicht nicht ausreichend, wenn nicht auch sichergestellt ist, dass der Endorganschutz dadurch ebenfalls befördert wird.

Prof. Dr. Manfred Anlauf (Bremerhaven):

Wir sollten hier nicht in eine Kontroverse „Endpunkte gegen Blutdruck“ verfallen. Es geht nur um Korrekturstrategien, und ich weiß nicht, ob diese letzte Meta-Analyse der Trial List hier schon allgemein bekannt ist. Hier ist zum ersten Mal eine sehr formale Meta-Regressionsanalyse zwischen Odds Ratios und den Differenzen des Blutdrucks gemacht worden.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Genau.

Prof. Dr. Manfred Anlauf (Bremerhaven):

So etwas stelle ich mir vor.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

So habe ich Ihr Petikum auch verstanden. Das wollen wir auch, aber wir sind immer noch im Berichtsplan. Wir sind noch nicht bei den Ergebnissen. Wir wollen ja diskutieren, ob solch eine Meta-Regressionsanalyse durchgeführt wird.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG):

Für mich haben sich in der Diskussion sogar 3 mögliche Ziele herausgestellt. Blutdruck ist ja nicht Blutdruck. Man könnte von der Blutdruck senkenden Potenz sprechen. Ist das ein Zielkriterium? Welches kann den Blutdruck besser senken? – Das ist aber etwas anderes als das Erreichen eines Zielblutdrucks. Denn dahinter können durchaus unterschiedliche Potenzen stecken. Und das, was Sie gesagt haben, Herr Anlauf, ist eher die Erklärung des Blutdrucks für das Erreichen von Endpunkten. Sie appellierten, dass wir das berücksichtigen sollten.

Das sind aber 3 ganz unterschiedliche Paar Schuhe, die man methodisch auch ganz unterschiedlich angehen muss. Von daher wäre es wichtig, dass man genau sagt, was man in diesem Zusammenhang, wenn man nur von Blutdruck spricht, eigentlich meint.

Prof. Dr. Hermann Haller (Med. Hochschule Hannover):

Was ich damit meinen würde – insofern finde ich es sehr schön, dass sie das so getrennt haben –, ist das Erreichen des Zielblutdrucks. Denn beim Erreichen des Zielblutdrucks würde ein anderer Punkt bei den Zielgrößen, nämlich die Compliance, mit eingehen. Das heißt, das Erreichen des Zielblutdrucks würde diese beiden Komponenten mit einem sinnvollen Surrogatmarker treffen.

Prof. Dr. Manfred Anlauf (Bremerhaven):

Herr Haller, ich denke, das würde die Sache wahnsinnig verkomplizieren, und wir würden keine zusätzlichen Erkenntnisse bekommen, höchstens welche darüber, mit welcher Strategie die irgendwie konsensuell hergestellten Zielblutdruckwerte erreicht werden können. Was ich meine, ist eine Korrektur der Ergebnisse durch die Blutdruckdifferenzen mit dem Vorteil, dass man die Effekte der Substanzen herausarbeitet, die nicht alleine durch die Blutdrucksenkung bedingt sind. Das ist der große Nutzen, und deswegen geht es mir immer um diese Kombination.

Die anderen Punkte, die Sie angesprochen haben, sind zwar wichtige Punkte, aber es gibt bei den Studienplänen immer Vorentscheidungen in Bezug auf die Dosiswirkungskurve. Da werden bestimmte Dosen festgelegt, und insofern können Sie über die antihypertensive Potenz der Substanzen aus den Studien abgeleitet fast nichts sagen. Die sind ferner an einem Dezimalsystem orientiert.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG):

Da gehen wir völlig d'accord. Ich wollte es nur auf den Punkt bringen. Wir möchten mögliche Effekte über den Blutdruck bzw. noch darüber hinaus erklären. Es wäre auch eine Chance, unfaire Vergleiche zu identifizieren. Ich finde das sehr sinnvoll.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ja, wir kommen gleich dazu. Das ist alles auf der Tagesordnung.

Prof. Dr. R. Griebenow (Kliniken der Stadt Köln gGmbH):

Ich möchte das, was Herr Anlauf gesagt hat, unterstützen. Blutdruck senkende Potenz kann es nicht sein. Denn wenn die Zielwerte erreicht sind, wird nicht weiter runterdosiert. Das heißt, damit hängt es von den Ausgangsblutdruckwerten ab, wenn Sie es beurteilen wollten.

Ich denke, es muss der klinische Effekt gegen die Blutdrucksenkung korreliert werden, unter anderem weil eine Ihrer Aussagen heißt, dass das Diuretikum den Schlaganfall besser verhindert als andere Substanzen, und es hat in der besagten Studie den Blutdruck besser gesenkt. Also, das ist zu korrigieren bzw. zu korrelieren.

PD Dr. Peter Bramlage (Mahlow):

Ich würde Herrn Haller unterstützen. Ja, Blutdrucksenkung ist ein wichtiges Ziel, aber ob das nach einem halben oder einem Jahr noch genauso ist, ist fraglich. Dass man gerade bei den Jüngeren sagt, dass man bei ihnen langfristig und nachhaltig eine Blutdrucksenkung erreichen kann, empfinde ich als ein valides Surrogat.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Wir kommen zu den anderen Zielgrößen.

Anne-Kathrin Stich (IQWiG):

Hier geht es mit der Diabetogenität bzw. Blutzuckeränderung. Da möchten wir gerne von Ihnen wissen, warum Sie glauben, dass die Blutzuckeränderung ein valides Surrogatparameter sei.

Prof. Dr. Hermann Haller (Med. Hochschule Hannover):

Da würde ich gerne den Ball übers Netz zurückschlagen und Sie fragen, warum Sie allen Ernstes der Meinung sind, dass es nicht so sei.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Diese Frage lässt sich einfach beantworten: Weil es einige Studien gibt, in denen der Blutzucker zwar gesenkt wurde, die aber mit einem Nachteil für die Patienten einhergingen.

Prof. Dr. Heribert Schunkert (Med. Klinik Lübeck):

Das heißt, Sie halten Diabetes grundsätzlich für etwas Sinnvolles?

(Heiterkeit)

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Nein, das ist jetzt polemisch. Ich weiß aber, dass Sie das eigentlich lustig meinen.

Natürlich halte ich Diabetes für nichts Sinnvolles. Nein. Es ist nur die Frage, ob eine Blutzuckeränderung als Begleiteffekt einer Therapie oder als auch intendierter Effekt imstande ist, makrovaskuläre Endpunkte zu modifizieren. Es geht nicht darum, ob eine Erhöhung des Blutzuckers mit schlechterem Outcome assoziiert ist. Das ist nicht die Frage. Das ist klar.

Es geht darum, ob bisher jemand in einer Interventionsstudie gezeigt hat, dass eine Änderung des Blutzuckers Herzinfarkt und Schlaganfälle reduziert.

Prof. Dr. Manfred Anlauf (Bremerhaven):

Wir könnten den Punkt sehr schnell abschließen, wenn wir uns darauf einigen könnten, dass diese Frage offen ist und offen bleiben muss.

Ich habe mir die Netzwerk-Meta-Analyse von Elliott mit der ganzen Diskussion der Studien angeschaut, die es dazu gibt. Hierzu sind Langzeitbeobachtungen notwendig, und damit wird es immer schwieriger, weil man sich 10 Jahre ansehen muss. Ich habe den Eindruck gewonnen, dass man dazu noch nichts sagen kann. Aber man muss auch sagen, dass man nichts sagen kann.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Richtig.

Prof. Dr. Manfred Anlauf (Bremerhaven):

Man darf nicht sagen: Es sieht so aus, als würde es nichts bewirken.

Der Tenor ist mir ein bisschen zu sehr in diese Richtung gegangen, und die Offenheit der Frage ist mir nicht ausreichend unterstrichen worden.

Prof. Dr. Hermann Haller (Med. Hochschule Hannover):

Ich unterstütze Herrn Anlauf dabei vorbehaltlos.

Prof. Dr. Lars C. Rump (Ruhr-Universität Bochum):

Die Frage ist natürlich offen, aber es ist selbst für den Nichtdiabetiker gezeigt worden, dass der Hb1c-Wert mit der kardiovaskulären Mortalität oder Morbidität korreliert. Es gibt keine Studien – da gebe ich Ihnen völlig recht –, die prospektiv das zeigen, was Sie hinterfragen bzw. aufgezeigt wissen wollen. Es ist ja auch nicht zu erwarten, dass es diese Studien gibt. Angesichts der Laufzeiten der Studien, die Sie eingeschlossen haben – wie beispielsweise ALLHAT –, ist nicht zu erwarten, dass diese Frage beantwortet wird. Das sehe ich als ein sehr großes Manko an.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Herr Rump, warum sagen Sie, dass es keine Studien gibt? Es gibt doch sehr viele Studien zur Blutzuckersenkung. Es ist doch gerade die Tragödie der Diabetologie, dass man es dadurch eben nicht geschafft hat, die katastrophale Prognose dieser Patienten bezüglich makrovaskulärer Endpunkte zu modifizieren. Das ist ja das Problem in der Diabetologie. Es gibt die Studien, und sie sind leider negativ. Wenn durch die Blutzuckersenkung der mittlere Hb1c-Wert gesenkt würde – in Deutschland liegt er bei unter 7,5, also in einem sehr guten Bereich –, dann hätten wir gar keine Probleme mehr mit Komplikationen und Diabetes. Unsere Patienten mit Diabetes sind sehr gut behandelt.

(Prof. Dr. Hans-Werner Hense [Universität Münster]: Mikrovaskuläre Komplikationen gibt es auch noch!)

– Ja, mikrovaskuläre Komplikationen auf jeden Fall. Das ist richtig. – Herr Lomp.

Hans-Jürgen Lomp (Boehringer Ingelheim Pharma & Co. KG):

Verschiedene Bemerkungen dazu: Erstens. Im IQWiG-Methodenpapier stehen in Bezug auf die Endpunkte die beiden Kategorien „gesundheitsbezogene Lebensqualität“ und „interventions- und krankheitsbezogener Aufwand“. Daneben wird noch von

„Inanspruchnahme von Leistungen des Gesundheitssystems“ gesprochen. Unter diese Kategorien fällt das neue Auftreten des Diabetes ganz sicher, denke ich.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Können Sie für das Protokoll begründen, warum Sie „ganz sicher“ sagen?

Hans-Jürgen Lomp (Boehringer Ingelheim Pharma & Co. KG):

Weil ich denke, dass es für einen Blutdruckpatienten einen Unterschied macht, ob er Diabetiker wird und zusätzlich als Diabetiker behandelt wird oder nicht.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Okay. – Danke.

Hans-Jürgen Lomp (Boehringer Ingelheim Pharma & Co. KG):

Zweitens. Eben haben Sie nach der Evidenz hinsichtlich Blutzuckererhöhungen und hinsichtlich kardiovaskulären Endpunkten gefragt. Die Evidenz, die es gibt – oder zumindest die Evidenz, die ich jetzt gesehen habe –, bezieht sich unter anderem auf die Incidental-Diabetes-Publikation von ALLHAT, die Sie ja auch zitiert haben. Dort kommt unter anderem Folgendes heraus:

Bei dem Subkollektiv der Patienten, die als Neudiabetiker erfasst werden, kommt innerhalb von 2 Jahren eine Blutdruckerhöhung von 38 bzw. 50 mg/dl – je nachdem, ob man Median oder Mean nimmt – zustande. Im Gegensatz dazu erfahren die Nichtincidental-Diabetiker kaum eine Veränderung.

Darüber hinaus wird in derselben ALLHAT-Publikation in Figure 5 der Zusammenhang zwischen Incidental Diabetes und den kardiovaskulären Endpunkten dargestellt. Dort kommt zum Beispiel bei Mortality ein Risk Ratio von 1,31 heraus, also ein um 31 % erhöhtes Auftreten von Mortalität im Rahmen der 3 ½-jährigen Nachbeobachtung bei ALLHAT. Man muss dazusagen: nicht signifikant. Das Gleiche gilt für End State Renal Disease mit einem Risk Ratio von 2,86, Coronary Heart Disease mit einem Risk Ratio von 1,64, Stroke mit einem Risk Ratio von 1,61 usw. Das sind sehr konsistente Signale dafür, dass diese Blutzuckererhöhung, die erfasst wurde, eine Relevanz hat.

Prof. Dr. Ulrich Schwabe (Universität Heidelberg):

Zur Blutzuckererhöhung noch folgender Kommentar: Im Wesentlichen gibt es ja 2 Stoffgruppen von Antihypertonika, bei denen dieser Punkt vielfach diskutiert wird. Bei den Diuretika hängt das nach einer größeren Analyse mit der Dosishöhe der Diuretika zusammen.

Bei solchen, die so dosiert werden, dass sie keine starke Hypokaliämie verursachen – oder wenn die Hypokaliämie ausreichend behandelt worden ist –, ist die entsprechende Blutzuckererhöhung gering.

Von daher ist das als eine Nebenwirkung zu betrachten, die durch richtige Dosierung durchaus in den Griff zu bekommen ist und deshalb als Zielkriterium für diese beiden Stoffgruppen hier meines Erachtens in der falschen Schublade betrachtet wird.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Aus meiner Sicht ist es auch wichtig, ob ein Endpunkt reversibel ist oder nicht. Alle Endpunkte, die wir benutzt haben, sind nicht reversibel. Natürlich kann ein Schlaganfall sich auch zurückbilden; prinzipiell ist er aber erst einmal abgelaufen. Eine Blutzuckererhöhung unter einer Hypokaliämie durch Thiazid-Diuretika ist hingegen reversibel – natürlich nur dann, wenn es dem Arzt auffällt. Dies ist aus meiner Sicht ein wesentlicher Unterschied zwischen den Endpunkten. Das darf man nicht verkennen.

Hans-Jürgen Lomp (Boehringer Ingelheim Pharma & Co. KG):

Herr Sawicki, die ALLHAT-Resultate, die ich eben angesprochen habe, beziehen sich auf alle Gruppen. Sie haben nichts mit Diuretika zu tun.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ja, natürlich. Das ist auch nichts Neues. Wir wissen ja, dass ein erhöhter Blutzucker eine schlechte Prognose mit sich bringt. Es gibt ja viele Risikofaktoren. Früher, als ich noch ein bisschen lustiger war als heute, habe ich gesagt, dass die Farbe der Haare auch mit einer schlechten Prognose assoziiert ist: je grauer, umso schlechter. Aber was passiert denn, wenn man die Haarfarbe ändert?

Und was passiert, wenn Sie den Blutzucker senken? Natürlich ist es schlecht, wenn man einen hohen Blutzucker hat. Aber ist es besser, wenn man ihn senkt? Dazu braucht man keine Assoziationsstudien, sondern Interventionsstudien. Diese gibt es. Sie sind bei Diabetes leider enttäuschend. Das ist ja das Problem. – Frau Siebenhofer.

PD Dr. Andrea Siebenhofer (Universität Graz):

Erstens. Wie wir im Bericht auch festgestellt haben, ist die Diabetesinzidenz unter den Diuretika höher als unter den anderen Antihypertensiva. Das bestätigt die Aussage von Elliot im Prinzip ja.

Hier geht es allerdings darum, ob Sie tatsächlich meinen, dass der Blutzuckeranstieg, der unter den Diuretika und bedingt auch unter den Betablockern passiert, wirklich von klinischer Relevanz ist. Sie haben uns ja die Blutzuckerdifferenzen genannt, die bei den Diabetikern aufgetreten sind.

Zum Beispiel in Bezug auf die Diabetiker gibt es aber eine Subgruppenauswertung der ALLHAT, die über 5 Jahre Follow-up gelaufen ist. Dort hat man gesehen, dass die Patienten in der Chlorthalidongruppe ebenfalls vom Diuretikum profitiert haben, obwohl sie Diabetiker waren.

Wenn man sich die Gesamtgruppe der späteren Nichtdiabetiker und Diabetiker am Beginn der Studie anschaut – man weiß ja nicht, wer im Laufe der Untersuchung einen Diabetes entwickelt; deshalb muss man auch von der Gesamtgruppe ausgehen –, stellt man bei Chlorthalidon versus Lisinopril eine absolute Differenz von 4 mg/dl fest.

Es ist die Frage – diese Frage würde ich jetzt auch gerne diskutieren –, ob es tatsächlich klinisch relevant ist, wenn über den Verlauf absolute Differenzen von 4 mg/dl Blutzucker auftreten.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Das kommt sicherlich in den Antworten derjenigen, die auf der Rednerliste stehen.

Hans-Jürgen Lomp (Boehringer Ingelheim Pharma & Co. KG):

Das ist übrigens eine völlig neue Frage.

PD Dr. W. Dieter Paar (Bonn):

Ich möchte noch einmal auf die von Frau Stich gestellte Frage eingehen, wo die Evidenz liegt, dass eine Blutzuckererhöhung Surrogat für makrovaskuläre Endpunkte ist. Die entsprechende Arbeit haben sowohl Frau Siebenhofer als auch Herr Lomp zitiert. Genau diese Arbeit haben Sie in Ihrem Bericht erwähnt. Dort finden Sie mehr kardiovaskuläre – ich glaube, das ist ein makrovaskulärer Endpunkt –, sogar signifikant mehr kardiovaskuläre Todesfälle unter neu aufgetretenem Diabetes. Insofern wundert mich die Frage eigentlich; denn die Antwort kann man mit der Arbeit geben, die Sie zitiert haben.

Das Zweite, was ich nicht verstehe, ist Folgendes: Sie haben diese Arbeit so interpretiert, dass Sie sagen: Erst einmal zeigt die Arbeit, dass es unter den neuen Diabetikern mehr KHK-Patienten gibt – 1,6 signifikant. Darüber hinaus zeigt die Arbeit, dass mehr Patienten in der

Chlorthalidongruppe diese Nebenwirkungen erlitten haben. – Das habe ich auch richtig verstanden, glaube ich.

(PD Dr. Andrea Siebenhofer [Universität Graz]: Nein!)

– Zumindest zeigt die ALLHAT-Analyse mehr Diabetesentwicklung in der Chlorthalidongruppe.

Wenn Sie jetzt sagen, es sei egal, ob man diesen Diabetes unter Lisinopril oder unter Chlorthalidon bekomme, leuchtet mir das nicht ein. Grundsätzlich sollte man doch vermeiden, diese Komplikationen überhaupt zu entwickeln. Das ist jedenfalls mein Verständnis von der Datenlage.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Darauf könnten jetzt viele antworten. Es gibt zahlreiche spontane Regungen. – Herr Griebenow.

Prof. Dr. R. Griebenow (Kliniken der Stadt Köln gGmbH):

Noch einmal zur Formulierung: Es dreht sich nicht darum, ob die Blutzuckererhöhung – und das wäre jede; das wäre auch ein Anstieg meines mittleren Blutzuckers von 70 auf 88 – prognostisch relevant ist. Vielmehr sprechen wir von der Frage, wie wichtig eine Diabetogenität ist. Das heißt, dass Patienten eine Blutzuckererhöhung bekommen, die die Definition des Diabetes erfüllt. Das wäre zumindest mein Statement.

In den Studien haben Sie natürlich eine Vielzahl von Patienten – wahrscheinlich auf dem Boden des metabolischen Syndroms oder Ähnlichem –, die ihren Diabetes in jedem Fall entwickeln – egal, welche Medikamente Sie ihnen geben. Wenn Sie es metaanalytisch betrachten, bekommen Sie unter Diuretika aber irgendetwas zwischen 1 und 3 % mehr. Daher ist es wahrscheinlich ein medikamentenspezifischer Effekt.

Nur als Nebenbemerkung, Herr Schwabe: Da beißt sich die Katze natürlich in den Schwanz. Wenn wir hier Schemata haben, die immer zunächst einmal in die Hochdosistherapie gehen, bevor sie kombinieren, müssen wir natürlich auch konsequent sein und sagen: Wenn wir das nicht wollen, um Diabetogenität zu vermeiden, diskutieren wir eben doch über eine initiale Kombinationstherapie, wie wir das heute Morgen ganz am Anfang getan haben.

Es ist sicherlich nicht belegt, ob diese spezifische Diuretika induzierte Diabetogenität maligner oder weniger maligne ist als das, was die Patienten sowieso als Diabetes entwickelt hätten. Im Rahmen einer integrierten Bewertung stellt sich allerdings die Frage, ob Sie das

erfassen. Sie haben es ja bereits erfasst. Im Rahmen der integrierten Bewertung würde ich Sie aber schon aufgefordert sehen, dazu Stellung zu nehmen, welche Konsequenzen das in der Langzeittherapie hat. Der Arzt sollte wissen, welchen Screeningaufwand es bedeutet und welche zusätzlichen Behandlungskosten entstehen, wenn man bei einem so gewählten Therapieregime bleiben möchte. – Das ist eigentlich die Anfrage.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Die Behandlungskosten dürfen wir nicht anschauen, aber die anderen Dinge selbstverständlich. – Herr Haller.

Prof. Dr. Hermann Haller (Med. Hochschule Hannover):

Wie so häufig in der Diskussion geht über die Bemerkung von Herrn Anlauf gar nichts hinaus. Bei dem vielen, was jetzt zu dem gesagt worden ist, was im Bericht störend ist und so nicht stehen bleiben kann, wird aber Folgendes klargemacht: Es ist ein substanzspezifischer Effekt, der zu mehr Blutzuckererhöhungen und bei einem Teil der Patienten damit zu einer Diabetes-Diagnose führt, wenn sie im entsprechenden Bereich liegen. – Diese ist willkürlich. Das ist aber so.

Erst danach geht die Interpretation über das, was im Bericht steht, auseinander. Es ist nirgendwo gezeigt, dass diese kleine Erhöhung des Blutzuckers tatsächlich – in Studien nachgewiesen – schlecht ist.

Das kann so nicht stehen bleiben; denn alle Evidenz, die wir haben, auch wenn sie indirekt ist, zeigt, dass das für die Patienten nicht gut ist. Es wurde gerade sehr pointiert gefragt: Wo steht denn, dass es nicht gut ist? – Dann wurde „makrovaskulär“ gesagt. Ist das eine überzeugende Zahl für mikrovaskuläre Veränderungen, die genauso relevant sind?

Außerdem muss darauf hingewiesen werden, dass es sich um eine substanzspezifische Nebenwirkung handelt und dass uns die Daten fehlen, um das adäquat einzuschätzen – gerade für die jüngere Bevölkerungsgruppe.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Wenn ich mich als Diabetologe da noch einmal einmischen kann: Es geht um eine kleinere Änderung des Blutzuckers, die um ein paar Monate, etwa 6 Monate, vorverlagert ist. Das ist der Unterschied.

Des Weiteren ist die Frage, ob diese Änderung tatsächlich auch mikrovaskuläre Veränderungen nach sich zieht. Das ist durchaus nicht banal – wobei mikrovaskuläre

Veränderungen natürlich eher wahrscheinlich sind als makrovaskuläre. – Herr Haller direkt dazu.

Prof. Dr. Hermann Haller (Med. Hochschule Hannover):

Direkt dazu: Wir reden ja nicht nur – das ist im Bericht auch implizit klar – über eine 5-Jahres-Therapie, sondern in der Konsequenz über eine lebenslange Therapie. Das macht ja die Brisanz des Ganzen aus. In diesem Zusammenhang sind diese kleinen Veränderungen natürlich gerade für Patienten im mittleren Alter von hoher Bedeutung.

An dieser Stelle müssen wir festhalten, dass uns die Evidenz dafür fehlt und dass wir dringend etwas darüber wissen müssen. Das ist das Mindeste.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ja. Ich habe allerdings gesagt, dass wir nicht davon ausgehen können, dass Patienten, die nicht mit Diuretika behandelt sind, keinen Diabetes bekommen. Sie bekommen auch Diabetes. Sie bekommen ihn nur ein paar Monate später. Und es ist die Frage, ob das tatsächlich eine solche Auswirkung hat. – Herr Wahler.

Dr. Steffen Wahler (VfA):

Dazu eine kurze Frage an Sie als Diabetologe: Es gab ja nun die Modellrechnung – derjenige, der das Modell gerechnet hat, ist auch hier im Raum –, nach der bei konsequenter Umsetzung der Berichtsergebnisse – sprich: dass die Initialtherapie bei Hypertonikern grundsätzlich durch Diuretika erfolgen sollte – die Zahl der Diabetiker bei etwa 50000 liegt.

Sie haben sich dieses Modell ja sicher angeschaut. Sonst wäre derjenige, der es gerechnet hat, auch nicht hier im Raum. Wie ist jetzt Ihre Einschätzung? Wie viele zusätzliche Diabetiker würde es nach Ihrer Ansicht geben, wenn man den Bericht an dieser Stelle konsequent umsetzen würde?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Wenn man davon ausgeht, dass – wie alle gesagt haben; das hat Frau Mühlhauser mir in der Pause auch gesagt – es ohnehin immer eine Kombinationstherapie ist und zu jeder Kombination – das haben auch viele gesagt – ohnehin Diuretika gehören, würde es nichts bedeuten.

Dr. Steffen Wahler (VfA):

Sie glauben, dass kein Patient – –

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Das ist doch Unsinn. Das sind Extrapolationen, die man zumindest in unserem Institut so nicht macht. – Bitte, Herr Anlauf.

Prof. Dr. Manfred Anlauf (Bremerhaven):

Wenn Sie Mittelwertkurven aus Kohorten betrachten, gebe ich Ihnen natürlich gerne recht, dass das Ganze einfach um ein halbes Jahr verschoben ist. Mir geht es aber um den Patienten X. Er bekäme möglicherweise überhaupt keinen Diabetes, wenn er nicht ein Saluretikum bekommen hätte. Sonst könnten Sie auch argumentieren: Warum sollen wir eigentlich Mortalität vermeiden? Am Ende sind doch alle tot. Sie sterben mit einer Behandlung nur 3 Jahre später. – Damit meine ich nur die Art der Argumentation.

Hier geht es darum, dass man bei bestimmten Patienten bestimmte Nebenwirkungen erzeugt – die in der großen Kohortenbeobachtung mit großer Wahrscheinlichkeit sogar untergehen, weil sie zu dem Gesamtberg relativ wenig beitragen. Diese einzelnen Patienten bekämen aber keinen Diabetes, wenn sie nicht ein bestimmtes Medikament bekommen würden.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Beim individuellen Patienten besteht, wenn das auffällt, ja die Möglichkeit des Absetzens dieses Präparates.

Prof. Dr. Manfred Anlauf (Bremerhaven):

Ja, gut. Er bekommt dann auch nicht unbedingt einen Diabetes. Das ist von Ihnen aber missverständlich ausgedrückt. Sie haben gesagt: Der Patient bekommt lediglich ein halbes Jahr früher seinen Diabetes. – Sie haben eben einen bestimmten Artikel benutzt und nicht gesagt: Hier handelt es sich um eine Betrachtung der Gesamtkohorte.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ja, gut; das war etwas vereinfacht und unwissenschaftlich dargestellt. Das will ich gerne korrigieren. Es geht in der Tat um die Betrachtung der Kohorte, die dann ein paar Monate früher den Diabetes bekommt. Es geht um den Übergang über den artifiziellen Wert von beispielsweise 120 mg/dl. Dieser wird etwas früher erreicht. Es ist die Frage, ob das tatsächlich zu harten Endpunkten führt.

Natürlich ist es ein Nutzen für den Patienten, wenn er erst 3 Jahre später stirbt. Es ist für den Patienten – wenn er sonst keine Folgen hat – aber nicht unbedingt ein Nutzen, wenn er einen Blutzucker von 118 statt von 122 mg/dl hat.

Prof. Dr. Manfred Anlauf (Bremerhaven):

Dass er Medikamente gegen seinen Diabetes nehmen muss, ist aber auch ein Unterschied. Dass er eventuell ein halbes Jahr früher seinen Diabetes behandeln muss, ist auch nicht schön.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Es ist eben die Frage, ob diese Änderung des Blutzuckers zu einer Änderung der Behandlung führt. – Jetzt ist Frau Mühlhauser an der Reihe.

Prof. Dr. Ingrid Mühlhauser (Universität Hamburg):

Ich hatte die Verfasser dieses Reviews auch angefragt, ob es Daten dazu gibt, wie diese Patienten behandelt sind. Das wäre ja sehr wichtig, um hier auch die Blutzuckerwerte tatsächlich deuten zu können. So etwas gibt es aber offensichtlich nicht. Ich finde es auch erstaunlich, dass es für die Begleittherapien in den Interventions- und Kontrollarmen keine Angaben dazu gibt, welche oralen Antidiabetika in welcher Intensität gegeben wurden und ob eventuell Insulintherapien durchgeführt wurden. Ohne diese Angaben kann man eigentlich auch keine definitive Aussage hierzu machen.

Wenn man sich die Daten aus der ALLHAT-Studie aus dem „Archives of Internal Medicine“ ansieht, stellt man fest – das wurde hier auch schon erwähnt –, dass sich die Blutzuckerwerte im Mittel wenig unterscheiden – maximal 3 bis 5 mg bzw. Prozent.

In diesem Zusammenhang gibt es tatsächlich Erhebungen darüber, wie diese Veränderung durch Diabetologen eingeschätzt wird. Diese habe ich selber mit anderen Kollegen auf europäischer Ebene gemacht, und zwar einschließlich einer Befragung von deutschen Diabetologen.

Solche Unterschiede werden als klinisch wenig relevant interpretiert, ohne dass die Ärzte wissen, aus welcher Studie das stammt. Wenn Sie allerdings die Veränderungen der Kategorien – –

(Zuruf von Dr. Steffen Wahler [VfA])

– Herr Wahler, wenn jemand das nachlesen möchte: Diese Arbeit ist in „Diabetologia“ publiziert.

(Dr. Steffen Wahler [VfA]: Aber nicht die Klasse!)

– Ich verstehe Sie nicht.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Herr Wahler, Sie sind momentan nicht dran. Ich nehme Sie aber gerne auf die Liste.

Prof. Dr. Ingrid Mühlhauser (Universität Hamburg):

Wenn Sie allerdings die Ergebnisse in Relativ-Prozent von Veränderungen der Diabetesdiagnosen kommunizieren und zum Beispiel sagen: „Es gibt 20 % mehr oder weniger Diabetesdiagnosen“, werden dieselben Ergebnisse als sehr relevant bewertet. In diesem Zusammenhang ist es wichtig, dass die absoluten Veränderungen in den Blutzuckerwerten von Diabetologen, also von den Fachleuten, als klinisch nicht relevant oder wenig relevant bewertet werden.

Ich möchte noch einmal darauf hinweisen, dass die Inzidenz des Diabetes nach 6 Jahren in der ALLHAT-Studie nicht mehr statistisch signifikant unterschiedlich war, was darauf schließen lässt, dass es sich tatsächlich eher um eine Vorverlegung einer Diabetesdiagnose handelt.

In Ergänzung zu dem, was vorhin hier erzählt wurde, will ich noch einmal auf das verweisen, was in dieser Studie berichtet wurde: Die Einnahme von Amlodipin war für diejenigen, die Diabetes bekommen, mit einem erhöhten Mortalitätsrisiko, nämlich einem Hazard Ratio von fast 2, verknüpft und die Einnahme von Lisinopril mit einer Erhöhung des Coronary-Heart-Disease-Risikos auf 2,2 und von Herzinsuffizienz auf 3,7. Im Gegensatz dazu wurde Diabetes, der unter Chlorthalidon aufgetreten ist, mit keinem zusätzlichen Risiko assoziiert, was kardiovaskuläre Erkrankungen oder Mortalität angeht.

Das ist das Einzige, was wir an Daten haben. Von daher ist das richtig, was Herr Anlauf sagte: Hier besteht sehr viel Unsicherheit in Bezug auf das, was wir nicht wissen. – Ich denke aber auch, dass es wichtig ist, dass man das kommuniziert, was man weiß.

Prof. Dr. Lars C. Rump (Ruhr-Universität Bochum):

Ich bin noch ein bisschen verwundert. Ich möchte jetzt nicht den Finger in die Wunde legen und irgendwie boshaft klingen. Wenn man den Mitschnitt hinterher noch einmal abhört, wird man aber feststellen, dass Sie, Herr Sawicki, gesagt haben, dass eine Erhöhung des Blutzuckers das kardiovaskuläre Risiko erhöht. Und Sie, Frau Siebenhofer, haben gesagt, dass gezeigt worden ist, dass unter Diuretika die Inzidenz des Diabetes signifikant erhöht worden ist; das hätten Sie auch bei der Auswertung gesehen. Sie haben dann auf meine Frage zum initialen Risiko oder zur Korrelation zwischen HbA1c-Wert und kardiovaskulärem Risiko mit einer Gegenfrage geantwortet oder gesagt, es gebe keine Studie, die gezeigt habe, dass eine Senkung das Risiko verbessere.

Wenn das beides so stimmt, wie Sie es gesagt haben, ist meines Erachtens aber doch Common Sense, dass man nicht primär – darum geht es ja – eine Therapie gibt, die das Risiko erhöht, Diabetes zu bekommen. Ich als Diabetologe weiß – ich wollte auch nicht so polemisch sein; ich bin aber auch Diabetologe (DDG) –, dass es nicht im Einzelfall um ein bisschen Blutzuckererhöhung geht. Vielmehr wird in diesen Studien gesagt: BZ über 110, und dann ist es Diabetes; zack, fertig!

Für den individuellen Patienten kann das eben sehr wohl einen gravierenden Unterschied bedeuten. Er kann auch einen Zucker von 200 haben. Dass das Ganze im Mittel diese 3, 4 oder 5 mg/dl ausmacht, auf die Sie eben hingewiesen haben, sagt überhaupt nichts über unsere individuelle Therapie aus.

Ich fasse zusammen: Ich wollte nicht polemisch oder boshaft sein. Wenn Sie die Aufzeichnung noch einmal abhören oder in das Protokoll schauen, werden Sie aber sehen, dass diese Aussagen so von Ihnen gemacht worden sind. Ich meine, dann müsste man eins und eins zusammenzählen und sagen: Dann ist die Konsequenz davon auch, nicht etwas als Initialtherapie zu empfehlen, was das Risiko des Diabetes erhöht.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ja, das ist richtig – außer natürlich, dass man dadurch auch Vorteile hat. Man hat Vorteile bezüglich patientenrelevanter Endpunkte. Auf der anderen Seite hat man mögliche Nachteile einer Änderung eines Laborwertes bezüglich eines Surrogatparameters. Jetzt unterhalten wir uns darüber, was diese Änderung des Laborwertes bedeutet. Das war der Hintergrund. – Wir machen weiter auf der Liste. Frau Siebenhofer.

PD Dr. Andrea Siebenhofer (Universität Graz):

Ich möchte nur ganz kurz darauf antworten. – Erstens. Diabetesinzidenz ja; das haben wir auch im Bericht gezeigt.

Zweitens. Dass Diabetes per se mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko einhergeht, weiß man auch. Das hat man in vielen Studien gesehen. Das kann man, glaube ich, auch ganz klar sagen.

Jetzt geht es aber darum, dass man sagt: Der Patient hat einen Wert von 126. Ist er darunter, ist er kein Diabetiker. Ist er darüber, ist es automatisch Diabetes. – Man hat nämlich kontinuierliche Variablen, die dann so kategorisiert werden. Das ist das Problem. Darum war auch meine Frage an Sie, ob es nach Ihrer Meinung klinisch relevant ist, wenn der Unterschied im Mittel 3 bis 5 mg/dl beträgt.

Natürlich gibt es den individuellen Patienten. An dieser Stelle sind wir wieder bei der individuellen Patientenbetreuung. Wenn ein Patient unter einem Diuretikum einen Wert von 200 hat, heißt das ja noch lange nicht, dass er unter Lisinopril nur einen Wert von 126 gehabt hätte.

Prof. Dr. Lars C. Rump (Ruhr-Universität Bochum):

Lassen Sie mich ganz kurz darauf antworten. – Die Frage in Bezug auf den Unterschied von 4 mg/dl ist eben nicht zu beantworten. Da würde jeder Nein sagen. Aber wenn die Inzidenz des Diabetes in einer Studie zwischen 2 Therapieschemata signifikant unterschiedlich ist, dann ist es relevant.

Prof. Dr. Heribert Schunkert (Med. Klinik Lübeck):

Zwei Anmerkungen hierzu: Erstens. Ob ein neu aufgetretener Diabetes bei einem Hypertoniker prognostische Relevanz hat, ist in 2 Studien adressiert worden. Die eine ist von Verdecchia und die andere von Slaterback. Dabei handelt es sich zugegebenermaßen um Registerstudien. Beide sind aber übereinstimmend zu der Conclusio gekommen, dass ein neu aufgetretener Diabetes unter Antihypertensivtherapie prognostisch die gleiche negative Auswirkung hat wie jedweder andere Diabetes auch. Von daher sehe ich an dieser Stelle prinzipiell keine Unterschiede.

Zweitens: das Paradoxon in der Epidemiologie. Ich wundere mich, dass die Epidemiologen nicht aufschreien, wenn Zehntausende von Menschen im Durchschnitt eine Erhöhung des Blutzuckers von 4 mg/dl aufweisen. Dann kann man den Zucker, der sich populationsweise zwischen den Gesunden und den Kranken unterscheidet, doch in Kilogramm messen.

Das ist das Gleiche wie mit einem Unterschied von 4 mm Hg. Individuell betrachtet, ändert sich das Risiko für jeden von uns, der einen um 4 mm Hg höheren Blutdruck hat, im Bruchstrichbereich, hinter dem Komma. Wenn das aber eine Population von Hunderttausenden betrifft, kommen quantitativ substanzielle Endpunkte zustande.

Das ist das Paradoxon, mit dem wir hier zu tun haben. Das darf man nicht bagatellisieren – genauso wenig, wie man einen Blutdruckunterschied von 4 mm Hg bagatellisieren sollte, wenn er eine ganze Population betrifft.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Danke schön. – Ich habe jetzt noch 5 Wortmeldungen. Danach schließe ich die Rednerliste. Dann gehen wir zum nächsten Punkt. Dann haben wir auch alles ausgetauscht, glaube ich. – Herr Wahler.

Dr. Steffen Wahler (VfA):

Ich habe noch eine Anmerkung dazu. Sie sagen: ein halbes Jahr früher oder später Diabetes. Daran schließt sich sehr nett Ihr Argument an, das mache doch keinen Unterschied. Letzten Endes schon! Letzten Endes reden wir dann im Zweifelsfall auch über ein halbes Jahr früher oder später Dialyse. Dann ist es für den Patienten sehr schwer – und auch für das GKV-System. Das blenden Sie völlig aus, denke ich.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Nein, das tue ich nicht. – Herr Bramlage.

PD Dr. Peter Bramlage (Mahlow):

Ich muss noch einmal die Arbeit von Barzilay angreifen, die Sie als Kronzeuge für die Unbedenklichkeit der Diabetesentwicklung anführen. Diese Arbeit beginnt mit ihrer Beobachtung nach 2 Jahren ALLHAT und hört nach 5 Jahren auf. Es geht also um einen Beobachtungszeitraum von 3 Jahren. Dabei werden in der Tat kleine Unterschiede festgestellt, meinerwegen 4 oder 5 mg/dl. Das kann ich völlig einsehen.

Ich habe in meiner Stellungnahme eine Arbeit aus der Framingham-Kohorte zitiert. Dort hat man im Rahmen eines 10-Jahres-Follow-ups neue Diabetiker betrachtet. Auch dort geht es im Grunde nur darum, ob sie nun über die Grenze gesprungen sind oder nicht, um letztlich Diabetes zu diagnostizieren. Die Unterschiede, die man dort eventuell beobachten kann, sind also ähnliche. Nach 10 Jahren hat man natürlich ganz klare Signifikanzen, was kardiovaskuläre Ereignisse angeht.

Den neu aufgetretenen Diabetes und das daraus erwachsende Risiko, an einem 3-Jahres-Follow-up zu beobachten, ist also einfach nicht ausreichend. Letztlich muss man einfach konstatieren, dass es keine Evidenz gibt, die das sauber belegt. Deswegen kann man aber nicht sagen, das sei unbedenklich.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Haben wir gesagt, das sei unbedenklich? Nein. Also gut; falls wir das gesagt haben, müssen wir das korrigieren. So habe ich unseren Bericht allerdings nicht verstanden. Anscheinend ist er aber missverständlich. Dann werden wir ihn uns vor diesem Hintergrund noch einmal anschauen. – Herr Lomp.

Hans-Jürgen Lomp (Boehringer Ingelheim Pharma & Co. KG):

Erstens. Lassen Sie mich noch einmal auf den mittleren Unterschied von 5 mg/dl zwischen Lisinopril und Chlorthalidon bei ALLHAT zu sprechen kommen. Ich möchte an dieser Stelle

noch einmal auf die entsprechende Tabelle hinweisen. Bei dem Patientenkollektiv, das ein singuläres Ereignis „Blutzucker nüchtern größer 124 mg/dl“ aufweist, hat in diesen 2 Jahren ein mittlerer Anstieg um 50 mg/dl stattgefunden. Bei denjenigen, die dieses singuläre Ereignis „Blutzucker nüchtern größer 124 mg/dl“ nicht hatten, betrug der mittlere Anstieg nur 2 mg/dl. Das heißt: Dieses singuläre Ereignis hat enorme Konsequenzen für diese Patienten. – Das zum einen und zusätzlich zu dem, was Herr Schunkert gerade gesagt hat.

Zweitens: singuläres Ereignis „Blutzucker nüchtern“ versus Diabetesbehandlung. Natürlich ist ALLHAT eine Large Simple Trial. In einer solchen Large Simple Trial gibt es natürlich keine Daten zur antidiabetischen Behandlung. Diese Daten existieren – jedenfalls zum Teil – in VALUE. Es gibt eine VALUE-Publikation darüber, die zeigt, dass sich die Unterschiede, bezogen auf Incidental Diabetes, wenn man sie als „größer 124 mg/dl“ definiert, zwischen den beiden Behandlungsgruppen genauso in der Anzahl der Patienten finden, die antidiabetisch behandelt wurden.

PD Dr. Andrea Siebenhofer (Universität Graz):

Die Verdecchia-Arbeit, die Sie zitiert haben, ist ja auch eine Kohortenstudie. Sie hat Patienten mit unterschiedlichen Antihypertensiva eingeschlossen. Dann hat man gesehen, dass die Diabetesinzidenz tatsächlich mit erhöhtem kardiovaskulärem Risiko einhergeht. Das wissen wir mittlerweile aber schon. Das sieht man ja immer.

Nächster Punkt: Wir wissen auch, dass die Patienten unter Diuretika eine erhöhte Diabetesinzidenz hatten. Auch aus der Studie hat man aber nicht ableiten können, dass die Diuretika per se mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert sind. Diese signifikante Assoziation – das haben die Autoren auch ganz klar beschrieben – zeigte sich in dieser Arbeit also nicht. Wir haben uns ja auch schon die Kohortenstudien dazu angeschaut. Es ist auch daraus nicht ersichtlich.

Deshalb stelle ich zum Abschluss in Bezug auf das, was Herr Prof. Anlauf gesagt hat, fest: Ich glaube, man muss zwischen Fakten und Spekulation unterscheiden. An dieser Stelle muss man aufpassen, dass man eine klare Trennung vornimmt. Das werden wir uns in dem Bericht auch noch einmal vor diesem Hintergrund anschauen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Letzter Beitrag: Herr Resch.

Dr. Ansgar Resch (Pfizer):

Vielen Dank. – Ich würde gerne noch kurz zur Bemerkung von Frau Mühlhauser Stellung nehmen, die sich auf eine Subgruppenanalyse von ALLHAT bezogen hat und dort ein höheres Risiko für Amlodipin attestiert hat. Dazu ist aus unserer Sicht Folgendes zu sagen: Diese Subgruppenanalyse ist sehr problematisch. Es handelt sich nicht um einen randomisierten Vergleich. Insbesondere gibt es das Problem, dass das subgruppenbildende Merkmal auch von der Zugehörigkeit zur Medikationsgruppe abhängig ist.

Als wichtigsten Punkt möchte ich noch hinzufügen: Das Cox's Proportional Hazard Modell hat ja versucht, herauszufinden, ob das Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen in Abhängigkeit von der Zugehörigkeit zu einer Medikationsgruppe bzw. auch vom Neuauftreten eines Diabetes zu sehen ist. Dort wurden auch Interaktionsterme gebildet. Diese Interaktionsterme waren nicht signifikant.

Deswegen ist aus unserer Sicht eine Subgruppenanalyse hier nicht angezeigt. Wenn wir zudem noch einmal kritisch reflektieren, dass natürlich auch in einer Subgruppe die Power sinkt und Selektionsphänomene eine Rolle spielen, ist diese Aussage von Frau Mühlhauser in dieser Form meines Erachtens nicht haltbar.

Prof. Dr. Ingrid Mühlhauser (Universität Hamburg):

Ich finde, trotzdem kann man die Daten dieser Subgruppenanalysen hypothesengenerierend benutzen.

(Dr. Ansgar Resch [Pfizer]: Dann muss man es auch so darstellen!)

Und man kann daraus 2 mögliche Schlussfolgerungen ziehen: Entweder ist die Blutzuckererhöhung, die unter Diuretika auftritt, eine andere Form von Diabetes – so wurde das auch im Editorial vorgeschlagen – oder die Saluretika wirken gerade bei denen, die einen Diabetes entwickeln, im Gegensatz zu Amlodipin oder Lisinopril protektiv.

Dr. Ansgar Resch (Pfizer):

Wissen Sie, wir wollen nicht spekulieren, und deswegen bin ich eigentlich nicht sehr glücklich über den Kommentar von Frau Mühlhauser.

Man muss auch sagen: Sie haben sich mit Ihrem Methodenpapier eine Methodik vorgegeben, indem Sie ein Vorgehen vorschlagen, das Sie auch explizit und gut begründen. Dort schließen Sie einen solchen methodischen Ansatz aus.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Welchen Ansatz?

Dr. Ansgar Resch (Pfizer):

Sie sagen ganz konkret: Wenn es um Post-hoc-Subgruppen geht, schlagen Sie Interaktionstests vor, und wenn diese Interaktionstests nicht signifikant sind, dann ist es nicht zielführend, hier Subgruppenanalysen durchzuführen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Wie in unserem Vorbericht?

Dr. Ansgar Resch (Pfizer):

Wie von Frau Mühlhauser dargestellt.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Wie ich Frau Mühlhauser verstanden habe, hat sie es als eine Hypothese dargestellt; so habe ich es zumindest verstanden. Es ist aber ein sehr schwieriges Gebiet. Natürlich will kein Mensch eine Zunahme des Diabetes durch die antihypertensive Therapie erreichen. Ich denke, wir müssen uns noch Gedanken dazu machen, wie wir es so ausdrücken, dass die Unsicherheit dieses Feldes besser dargestellt wird. Das ist aber schwierig, weil uns dazu – wie so häufig – valide Daten fehlen. Wir werden uns aber bemühen, es so darzustellen, dass die Unsicherheit klar wird.

Jetzt kommen wir zum letzten Aspekt der Zielgrößen. – Ich bitte sehr darum, dass wir die Diskussion, die wir zur Nephropathie bzw. zu den Nierenendpunkten führten, nicht noch einmal aufgreifen, sondern dass jetzt neue Aspekte diskutiert werden.

Prof. Dr. Karl Heinz Rahn (Universitätskliniken Münster):

Ich sage nichts mehr zur terminalen Niereninsuffizienz; das hat Herr Hoyer schon ausgeführt. Ich sage nur etwas zu einem Parameter, den Sie wohl anerkennen, nämlich die Veränderung der GFR. Dazu haben Sie gesagt: Wir akzeptieren im Verlauf nicht den Kehrwert der Serumkreatininkonzentration als ein Maß für die Veränderung der GFR.

Sie beziehen sich auf eine Studie von Seto und Mitarbeitern aus dem „Journal of Internal Medicine“. Diese Studie beweist Ihre Aussage aber in keiner Weise. Da geht es nämlich nur um Patienten, die eine relativ fortgeschrittene Niereninsuffizienz haben, und bei denen sind die Bestimmung des Serumkreatinins und auch die Kreatinin-Clearance ein sehr schlechtes

Maß für das Glomerulumfiltrat. Denn je niedriger das Glomerulumfiltrat ist, desto mehr spielt die tubuläre Sekretion eine Rolle.

Und dieser Kehrwert des Serumkreatininwerts ist sehr wohl valide bei einem normalen oder nur leicht eingeschränkten Wert für die GFR, sodass ich dafür plädiere: Sie sollten diesen Kehrwert der Serumkreatininkonzentration durchaus als Parameter anerkennen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Vielen Dank. Das ist eine sehr valide Bemerkung. Wir müssen schauen, ob wir durch diese Einschränkung Studien bzw. Endpunkte ausgeschlossen haben.

Prof. Dr. Karl Heinz Rahn (Universitätskliniken Münster):

Eine kurze Ergänzung: Es spielt bei ALLHAT eine Rolle. Denn in ALLHAT gibt es eine Analyse dieses Kehrwerts, und da schneiden das Chlorthalidon und auch das Lisinopril schlechter ab als das Amlodipin.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ach so. Gut.

Prof. Dr. Lars C. Rump (Ruhr-Universität Bochum):

Letztlich kann ich noch mal aufgreifen, was Herr Rahn gerade gesagt hat. Es gibt diese Studie von Rahmann et al., der über 4 Jahre geguckt hat, was die GFR macht. Und da war es so, dass der Abfall der GFR in der Gruppe signifikant stärker war, die das Diuretikum oder den ACE-Hemmer erhalten hat. Demgegenüber war die GFR bei Amlodipin 3 bis 6 Milliliter pro Minute höher. Wie stehen Sie zu diesen Ergebnissen? Sollte das nicht berücksichtigt werden?

Es gibt zugegebenermaßen Post-hoc-Analysen von der RENAAL-Studie, die bei diesen Patienten – es ist natürlich ein anderes Patientengut, das Sie vorher ausgeschlossen hatten, weil Sie sagen, es sei eine sekundäre Hypertonie – gezeigt haben, dass die Reduktion der Proteinurie um mehr als 30 % vom Ausgangswert ein prognostischer Faktor sei, der die Prognose, nicht an Herzinfarkt oder Schlaganfall zu versterben, signifikant verbessert.

Insofern möchte ich fragen: Sind das Punkte, die man nicht bedenken sollte oder die Sie aus welchen Gründen auch immer ausschließen würden?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Es ist eine Frage, die sehr weit führt und die die Diskussion über die Blutzuckeränderung in Kohortenstudien wiederholen würde. Natürlich ist es ein prognostisch ungünstiger Faktor, wenn man eine Erhöhung der Eiweißausscheidung im Urin hat. Es ist die Frage: Was passiert,

wenn man das mit bestimmten Mitteln halbiert oder um einen anderen Wert reduziert? Trägt dies auch zu einer Verbesserung der Prognose bei?

Das ist in sehr vielen Untersuchungen angeschaut worden, und es wird auch sehr kontrovers diskutiert. Wie ich dazu stehe, wissen Sie aus den Publikationen. Ich halte dies eher für einen nicht validen Surrogatparameter, also die Änderung der Albuminurie an sich. Aber wir können die Frage der Kreatininänderung angehen. Ich glaube, es ist in einer Stellungnahme auch vorgeschlagen worden, dass wir die Verdopplung des Serumkreatinins als einen möglichen Endpunkt aufnehmen. Das werden wir uns nochmals anschauen, auf jeden Fall.

Prof. Dr. Karl Heinz Rahn (Universitätskliniken Münster):

Zu Ihrer letzten Bemerkung, Sie seien bereit, die Verdopplung des Serumkreatininwerts als Parameter aufzunehmen. Das wird nicht viel besser sein, als ob Sie den Eintritt einer terminalen Niereninsuffizienz als Parameter nähmen. Denn Sie werden das in 5 Jahren bei den Hypertonikern nicht erreichen, es sei denn, Sie behandeln sie schlecht.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Der Grund, weswegen wir uns ursprünglich dagegen entschlossen haben, war der, dass wir geringe Änderungen des Serumkreatinins in einem Bereich, der auch Schwankungen unterliegt, erwartet haben. Wir haben gedacht, dass in diesem Bereich allein eine Änderung des Kehrwerts des Serumkreatininwerts nicht ausreicht, um eine valide Prognose bezüglich der terminalen Niereninsuffizienz bei diesen Patienten abzugeben. Aber – wie gesagt – wir werden uns diesen Aspekt noch einmal genau anschauen.

Prof. Dr. Manfred Anlauf (Bremerhaven):

Dabei müssen Sie allerdings berücksichtigen, dass die ACE-Hemmer und die Sartane aus hämodynamischen Gründen eine Erhöhung des Serumkreatinins bewirken können, aber im Langzeitverlauf einen geringeren Abfall als die Vergleichsgruppen zeigen. Es wird also ziemlich kompliziert.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ich sehe: Wir kriegen die Diskussion, die wir schon lange haben. Es ist richtig: Das ist das Problem, und davor wollten wir uns nicht drücken. Genau das wollen wir lösen.

Prof. Dr. Joachim Hoyer (Universitätsklinikum Marburg):

Doch noch ein Kommentar zur Proteinurie, weil sich diesbezüglich ein erheblich neuer Kenntnisstand innerhalb der letzten 8 oder 10 Jahre ergeben hat, und das sollte man nicht ganz negieren. Mir ist gerade nicht klar, über welchen Hypertoniker wir eigentlich reden.

Wenn wir über den essenziellen Hypertoniker reden, der unter einer Therapie eine Proteinurie entwickelt, dann ist es für mich schon ein Zeichen für eine Nierenschädigung. Und wenn er das unter einer anderen Therapie nicht tut, dann ist es ein Vorteil.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Eine Makro-Proteinurie.

(Heiterkeit)

Prof. Dr. Joachim Hoyer (Universitätsklinikum Marburg):

Das ist ganz gefährlich.

(Heiterkeit)

Ich sehe die Schwierigkeit darin. Allerdings wird es im Vorbericht nicht richtig bewertet, aber man müsste es tun.

PD Dr. Andrea Siebenhofer (Universität Graz):

Sie haben aufgegriffen, dass der Patient eine Proteinurie entwickelt. Dazu gibt es diese – ich habe jetzt den Namen leider nicht parat – Cross-over-Studien, im Rahmen derer man dem Patienten einen ACE-Hemmer gibt, und dann sieht man, wie die Albuminurie schön runtergeht. Wenn man dann den ACE-Hemmer absetzt, ist alles wieder gleich. Diesen reversiblen Effekt muss man noch mal diskutieren.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ich glaube, das ist diese Studie aus „Diabetologia“ von Frau Mathiesen. Sie hat die Absetzversuche gemacht. Sie haben den Unterschied zwischen Placebo und ACE-Hemmer, und dann setzen Sie sie ab, und dann geht es sofort hoch; wahrscheinlich wegen der Änderung der Membraneigenschaften des Glomerulums durch eine Änderung der Porengröße und -ladung.

Wir haben den Berichtsplan nahezu abgeschlossen. Es ist vielleicht gar nicht so schlimm, dass wir im Verzug sind. Denn wir haben große Teile der Erörterung der Ergebnisse eingeflochten. Das ist vielleicht gut gewesen. Es war thematisch sehr diszipliniert – dafür möchte ich mich vorweg schon einmal bedanken –, sodass wir die Ergebnisse diskutierten, als sie tatsächlich einen direkten Bezug zu den Methoden hatten.

Dr. Steffen Wahler (VfA):

Eine Frage zur Tagesordnung. Würde es nicht eventuell Sinn machen, hier Schluss zu machen, da wir aufgrund dieser unsicheren Gesetzeslage darüber reden, ob der Berichtsplan neu aufgerollt werden soll? Es ist eh schon 3 Uhr. Dann könnten Sie sich zurückziehen und darüber diskutieren, ob sie ihn neu aufrollen wollen. Das ist hiermit ein Antrag zur Geschäftsordnung.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Herr Wahler, ich verstehe Ihr Anliegen. Es gibt hier keine Geschäftsordnung im Sinne einer Geschäftsordnung. Wir können dies miteinander beschließen. Wir haben hier eine spezifische Situation in Deutschland, in der sich die Industrie, anders als in anderen Ländern, bemüht, unsere Arbeit zu verlangsamen. Der Grund dafür ist, dass alle Präparate hier zugelassen sind. Wenn sie, wie in anderen Ländern, nicht zugelassen wären, dann würden Sie sagen: Das geht alles viel zu langsam. Warum hat diese Anhörung nicht schon viel früher stattgefunden? – Das ist das Problem, das wir hier in Deutschland haben. Wir sind nicht bereit, die Arbeit doppelt zu machen, selbst wenn es Ihnen entgegenkommen würde. Wenn es inhaltlich notwendig ist, dann werden wir es tun.

(Dr. Ralf Blanke [Bayer Vital GmbH]: Das Problem ist, dass wir diese Diskussion vor 2 Jahren hätten haben sollen!)

– Ja, das hätten wir vor 2 Jahren machen können. Aber die Zeit lässt sich nicht zurückdrehen.

Dr. Ralf Blanke (Bayer Vital GmbH):

Ich wollte nur eine kurze Anmerkung zu den Zielgrößen machen. Die gleiche Diskussion, die wir zum Diabetes geführt haben, könnten wir auch zum Neuauftreten des Vorhofflimmerns unter differenzieller antihypertensiver Therapie führen. Auch das hätte natürlich auf Bevölkerungsebene ganz ehrliche Implikationen, wenn da Unterschiede zwischen den Medikamentengruppen feststellbar wären, wie das manche Arbeiten suggerieren.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Sehr richtig. Das ist in den Kommentaren bzw. Stellungnahmen angemerkt worden. Dazu hatten wir keinen Diskussionsbedarf. Das ist eine valide Bemerkung, der wir uns in dem Abschlussbericht stellen werden.

Dr. Julia Möbius (Solvay Arzneimittel GmbH):

Es gibt noch eine relevante Abweichung von dem Berichtsplan, und zwar geht es um die zerebrovaskulären Ereignisse. Sie geben im Berichtsplan bekannt, dass Sie diese natürlich

auch als wichtigen patientenrelevanten Parameter untersuchen werden. Im Ergebnisteil des Vorberichts wundert man sich dann aber, dass es eine Trennung zwischen Insult und transitorischer ischämischer Attacke gibt, die dann unter „fernere kardiovaskuläre Endpunkte“ mit abgehandelt wird, obwohl die TIA unter anderem nach den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie auch ein Schlaganfall ist. Das Interessante ist, dass diese Patienten reversibel erkrankt sind. Das heißt, gerade hier ist die Sekundärprophylaxe sehr sinnvoll. Also sollte man das nicht einfach so unter „ferner liefern“ abhandeln, sondern dem Schlaganfall mit zurechnen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Sie plädieren für eine zusammenfassende Bewertung. Dann wären wir schon beim Ergebnisteil des Berichts.

Dr. Julia Möbius (Solvay Arzneimittel GmbH):

Erstens das, und zweitens bin ich nicht nur beim Ergebnisteil, sondern auch bei einer Abweichung vom Berichtsplan. Denn aus dem Berichtsplan geht nicht hervor, dass Sie dort bei den zerebrovaskulären Ereignissen eine Spaltung vornehmen werden.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Wir kommen somit zu

**Tagesordnungspunkt 3:
Erörterung zum Vorbericht (Ergebnisse des Vorberichts)**

Und hier beginnen wir mit:

**Tagesordnungspunkt 3.1:
Studienbewertung**

Anne-Kathrin Stich (IQWiG):

Zum Stichpunkt „Netzwerkanalysen“: Es wurde in den Stellungnahmen vorgeschlagen, die Lücken der Studienbasis mit einem Mangel an indirekten Vergleichsstudien zwischen den einzelnen Wirkstoffgruppen durch indirekte Vergleiche zu ergänzen. Als Methode wird da die Netzwerkanalyse vorgeschlagen. Wir möchten Sie hier fragen, ob Sie glauben, dass durch indirekte Vergleiche die Ergebnissicherheit des Berichts verbessert werden kann.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Oder auch die Vollständigkeit. – Herr Anlauf.

Prof. Dr. Manfred Anlauf (Bremerhaven):

Ich meine, diese Meta-Regressionsanalyse, die gerade publiziert wird, ist eine indirekte Vergleichsanalyse. Ich muss sagen: Das kann ich auch noch mathematisch nachvollziehen. Ich kann die Netzwerkanalysen nicht mehr mathematisch nachvollziehen. Dazu müssten die Methodiker etwas sagen. Sie sind jedenfalls inzwischen in der Hypertonologie mehrmals verwirrt worden. Da gibt es von Cetti die Netzwerkanalyse, die erbracht hat, dass niedrig dosierte Saluretika in den Vergleichen offenbar die besten sind. Es ist jetzt diese Netzwerkanalyse zur Diabetogenität gemacht worden. Es ist offenbar ein Verfahren, das sich durchzusetzen beginnt. Aber das ist eine Frage an die Methodiker.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Eine Frage an die biometrischen Experten. – Herr Trampisch.

Prof. Dr. Hans J. Trampisch (Ruhr-Universität Bochum):

Das Grundprinzip, das Sie in dem Bericht verfolgen, nämlich zu sagen: „Wir nehmen nur Head-to-Head-Vergleiche“, ist natürlich sehr gut. Es ist allerdings auch so, dass Sie nicht alle Zellen füllen können. Das ist heute dauernd angesprochen worden.

Es gibt wieder 2 Möglichkeiten. Man kann sagen: Okay, wir nennen explizit die Punkte, die wir nicht füllen können, also die für junge Patienten und Ähnliches. Oder versuchen in diesen Bereichen etwas zu ergänzen. – Diesbezüglich sind heute mehrere Möglichkeiten genannt worden; Kohorten-, Fallkontrollstudien. Das finde ich alles nicht besonders gut. Da wäre die beste Methode, die man nehmen könnte, der Versuch, indirekte Vergleiche durchzuführen. Das wäre vielleicht eine Möglichkeit, Lücken zu füllen, aber immer mit dem Hinweis: Es sind indirekte Vergleiche. Wir haben keine Head-to-Head-Vergleiche, aber wir möchten zumindest Aussagen an Stellen hinbekommen, wo man bisher keine Aussagen machen konnte.

Herr Anlauf hat 2 Punkte genannt. Man kann Regressionsanalysen machen, oder man kann indirekte Vergleiche über relative Risiken, indem man sie überträgt, oder Ähnliches machen.

Ich finde das als Mittel der zweiten Wahl immer noch besser, als irgendwelche Studien mit hineinzunehmen, die überhaupt keine Kontrollgruppen haben.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ich darf eine ergänzende Frage stellen: Glauben Sie, dass man die Unsicherheit der Aussage bei dem Füllen dieser Zellen, die jetzt leer geblieben sind, objektiv und nachvollziehbar darstellen können wird? – Denn das ist eine schwächere Methode, und die Ergebnissicherheit ist geringer.

Prof. Dr. Hans J. Trampisch (Ruhr-Universität Bochum):

Absolut. Ich sehe es ganz genau so, wie Sie es sehen. Die Frage ist nur: Lässt man die Zellen offen? – Also: Sagt man, dass man zu diesen Dingen nichts aussagen kann, oder sagt man, dass man versucht hat, hierzu Aussagen zu treffen, die auf einer schwächeren Ergebnissicherheit beruhen? – Ich glaube, dass es eine Ergänzung ist. Ja.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Kann man es so darstellen, dass man es hinterher nicht missversteht?

Prof. Dr. Hans J. Trampisch (Ruhr-Universität Bochum):

Das ist natürlich eine gute Frage.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG):

Genau das wäre meine Frage, Herr Trampisch. Sie haben gerade selber gesagt, dass Sie im Prinzip Evidenz unterhalb von RCTs nicht so sinnvoll finden. Jetzt sind indirekte Vergleiche – da sind wir uns einig – keine randomisierten Vergleiche. Sie stammen zwar aus randomisierten Studien, sind tatsächlich aber nicht randomisiert.

Der ganz entscheidende Punkt – auch dazu habe ich auch in der Literatur noch keine Lösung gefunden – ist: Die entscheidende Voraussetzung für einen indirekten Vergleich ist, dass die Gegebenheiten vergleichbar sind.

Dazu müssen sich erst einmal Methodiker Gedanken machen, bevor man das jetzt ohne Weiteres übernimmt. Was sind die Voraussetzungen? Wie kann ich die operationalisieren?

Wir haben heute oftmals gesagt: Oh, man kann das gar nicht generalisieren. Das ist so unterschiedlich, so heterogen. – Die Studienlage ist eben extrem heterogen. Jetzt aber sagen wir auf einmal: Ach ja, indirekte Vergleiche sind in Ordnung. Da können wir Schwarze und Weiße und Grüne und Gelbe – – Ich habe keine Lösung dafür, wann ich es bzw. wann ich es nicht in einem indirekten Vergleich machen könnte.

Prof. Dr. Hans-Werner Hense (Universität Münster):

Ich hätte ebenfalls größte Bedenken, wenn sozusagen die Netzwerk-Meta-Analyse der letzte Schritt in der Analyse wäre. Man kann damit z. B. Konsistenzen prüfen. Sie haben zum Teil in Ihren Meta-Analysen nur einige wenige Studien drinbehalten. Man kann schauen, ob die wenigen mit all dem anderen, was es sonst noch gibt, konsistent sind, das heißt mit den Placebo kontrollierten. Man kann es also als eine Art Konsistenzprüfung, man kann es als

eine erweiterte Sensitivitätsanalyse mit einbeziehen, wenn man andere Befunde mit hinzunimmt.

Das heißt, man sollte die Netzwerk-Meta-Analyse nicht unbedingt als die letzte Mitteilung sehen, sondern als eine unter mehreren, die am Ende schaut, ob das, was man berichtet hat, auch konsistent zu anderen Befunden passt, z. B. zu den gesamten Placebo kontrollierten Studien, die hier bei dieser Betrachtung unter den Tisch fallen. Man nutzt dort diese Evidenz, um daraus wieder zu den Effektschätzungen zu kommen, die man vorher in der Meta-Analyse abgeleitet hat. Von daher finde ich, dass man da – da muss man genau aufpassen – die richtigen Vergleiche macht.

Dazu gibt es allerdings eine Reihe von Arbeiten. Diese Standardarbeit von Lumley beschreibt relativ gut, dass das Verfahren nicht die große Hexerei ist. Man muss aufpassen, dass man daraus – weil es so simpel ist – kein Black-Box-Verfahren macht. Aber man muss sich genau überlegen, ob die Bedingungen eingehalten sind, und man muss noch mal darüber nachdenken, welche Bedingungen, Rahmenbedingungen und Voraussetzungen man abprüft, ehe man ein solches Verfahren anwendet.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG):

Statistisch ist es überhaupt kein Problem; das machen wir mit links. Aber in diesen Arbeiten wird immer vorausgesetzt, dass diese Bedingungen vergleichbar sind. Inhaltlich kenne ich keine Arbeit dazu.

Julia Schiffner-Rohe (VfA):

Ich möchte gerne auf Ihre Aussage reagieren, Herr Sawicki. Sie hatten die Frage in den Raum gestellt, ob damit nicht mehr Unsicherheiten entstehen als mit Ihrer Aussage, die Sie jetzt treffen. Im Moment treffen Sie ja überhaupt keine Aussage bzw. treffen Sie in der Diskussion eine Aussage, die nicht konkret dem entspricht – wie es auch Herr Trampisch gerade sagte –, dass Sie keine Aussage treffen können. Solange formuliert wird, dass keine Aussage getroffen werden kann, ist das – so denke ich – auch ein korrekter Schritt. Aber, wenn man keine Möglichkeiten hat, Aussagen zu treffen, wäre es zumindest der Versuch zu gucken, bevor man jetzt unterschwellig irgendwelche Behauptungen formuliert.

Prof. Dr. Manfred Anlauf (Bremerhaven):

Es gibt noch eine Gruppe, bei der wir das Instrument unbedingt brauchen. Es gibt bestimmte Vergleiche, die die Industrie so scheut wie der Teufel das Weihwasser. Das ist z. B. der Vergleich zwischen Sartanen und ACE-Hemmern. Das haben Sie einfach nicht gemacht.

(Hans-Jürgen Lomp [Boehringer Ingelheim Pharma & Co. KG]:
Boehringer macht es gerade! – Heiterkeit)

– Ja, aber das hat lange gedauert. Ich weiß.

(Hans-Jürgen Lomp [Boehringer Ingelheim Pharma & Co. KG]: Und
mit welchem Aufwand!)

– Ja, aber sehr spät.

(Hans-Jürgen Lomp [Boehringer Ingelheim Pharma & Co. KG]: Wir
waren leider sehr spät in der Entwicklung von Telmisartan!)

– Ach so. Gut.

Um hinsichtlich dieser eben angeschnittenen Fragen zwischen den Dihydropyridin- und den Nichtdihydropyridin-Studien zumindest Hypothesen über mögliche Abgrenzungen zwischen den Gruppen zu entwickeln, halte ich diese indirekten Vergleiche zurzeit sogar für die einzige Möglichkeit, ein bisschen an zusätzlicher Erkenntnis zu gewinnen.

Hans-Jürgen Lomp (Boehringer Ingelheim Pharma & Co. KG):

Ich möchte noch einmal kurz erläutern, was gerade gesagt wurde. Neben den ganzen Limitierungen besteht der Charme dieser Netzwerkanalysen sicherlich darin, dass man zu einer quantitativen Beschreibung der Gesamtevidenz in einem einheitlichen Ranking auch von den Substanzklassen, zu denen es keine direkten Vergleiche gibt, kommt. Das ist gerade der Charme, und sie liegt auch darin, dass diese Gesamtevidenz quantitativ ist und man die entsprechende Unsicherheit statistisch darstellen kann. Herr Lange und Herr Trampisch haben sicherlich recht: Der Punkt ist nicht einmal die Statistik, sondern die dahinter liegenden Annahmen der Vergleichbarkeit.

Diese Gesamtevidenz wird ansonsten rein subjektiv dargestellt, und ob dieses rein Subjektive besser oder zu bevorzugen ist, ist die Frage.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG):

Sie haben das Thema Ranking angesprochen; ich glaube, das ist ein bisschen gefährlich. Ich will es einmal mit Fußball vergleichen. Wenn Bayern München gegen Unterhaching spielt und 10:0 gewinnt und Dortmund gegen Schalke spielt und 1:1 spielt, dann können Sie auch nicht sagen, dass Bayern München am besten ist. Ich glaube, das geht nicht.

Die Gefahr, die beim Ranking drinsteckt, ist Folgendes: Ich gebe Ihnen recht, dass man implizit so etwas wie indirekte Vergleiche vornimmt. Da muss man in der Wortwahl sehr aufpassen und dies auch klar herausstellen. Man muss auch klar sagen: Das ist mit großer Unsicherheit behaftet. – Das Gefährliche an Stichworten wie Netzwerkanalyse usw. ist, dass plötzlich eine Pseudogenauigkeit suggeriert wird, die in einem solchen Ranking gar nicht da ist. Das wird dann verbrämt. Dann mache ich es lieber qualitativ – ich benenne also klar die Unsicherheit – als quantitativ und pseudogenau. Das ist die Gefahr dabei.

Hans-Jürgen Lomp (Boehringer Ingelheim Pharma & Co. KG):

Ich stimme Ihnen zu. Der Punkt ist: Schauen Sie sich im IQWiG-Bericht das Fazit hinsichtlich Diuretika an. Diese werden dahin gehend hervorgehoben, dass sie bei keinem der Endpunkte gegenüber anderen Klassen signifikant unterlegen sind. Das ist ein Kriterium für eine Gesamtbewertung, das in dieser Weise im Berichtsplan überhaupt nicht vorgesehen ist. Also, es ist vom Kriterium her völlig subjektiv. Und bevor man zu solch subjektiven Kriterien kommt, ist es besser zu sagen: Okay, wir machen das a priori über indirekte Vergleiche, stellen mit Meta-Analysen die Unsicherheit dar und diskutieren auch noch einmal, inwiefern man das valide macht.

Da gebe ich Ihnen recht, dass da wie beim Bundesligaspiel herauskommen kann: Das ist nicht möglich. Wir können nicht entscheiden. – Da sind wir völlig d'accord.

Prof. Dr. R. Griebenow (Kliniken der Stadt Köln gGmbH):

Herr Lange, ich greife Ihr Stichwort „Ranking“ auf. Aus meiner Sicht haben Sie, müssen Sie selber erst einmal ranken. Ich glaube, erst dann macht die Diskussion, die wir jetzt führen, wirklich Sinn.

Sie haben eine Studienwahl getroffen, die unter dem isolierten Aspekt des glasklaren Vergleichs von Head-to-Head-Medikamentenvergleichen die schärfste Definition traf, die bisher praktiziert wurde. Das ist okay, und soweit ich das als Nichtmethodiker beurteilen kann, haben Sie überall richtig gerechnet und richtig gezeichnet. Darüber unterhalten wir uns nicht.

Was allerdings fehlt, ist das Ranking, das Sie mit diesem Material, mit diesen Aussagen vornehmen wollen. Ich habe vorhin bereits gesagt: Unter dem Aspekt, dass wir über den essenziellen deutschen Wald-und-Wiesen-Hypertoniker ohne Komplikationen sprechen, ist ein Teil dieser Studien unbrauchbar. Damit sind bestimmte Felder nicht mehr besetzt.

Ferner akzeptieren Sie, dass Sie Aussagen zu so einem wichtigen Parameter wie Gesamtmortalität aus Daten machen, die nicht aus primären Endpunkten kommen. Das kann man machen. Das ist aber ein Ranking. Das müssen Sie auch sagen. Und ob das sicherer ist, als hinterher eine Netzwerkanalyse zu machen, wäre zu überprüfen.

Sie akzeptieren weiterhin, dass Studien enthalten sind, deren – bleiben wir bei der Gesamtmortalität – Mortalität um den Faktor 7 variiert. Als Kliniker würde ich sagen: Dieses Material ist für mich nicht überzeugend, um daraus für 10 bis 15 Millionen Hypertoniker eine Therapieanweisung abzuleiten.

Sie akzeptieren weiterhin, dass Sie Vergleiche haben, die 100 Ereignisse bei 800 Patienten in jedem Arm aufweisen, oder Sie haben Ereigniszahlen von 28 versus 29 bei 1000 Patienten. Wir sprechen jetzt über eine Empfehlung, die bevölkerungsbezogen abgegeben wird. Wenn Sie diese Unsicherheiten in der Aussage haben, dann ist für mich als Kliniker klar: Sie haben ein Szenario, das Sie irgendwie zwingt, noch aus anderen Quellen Informationen herzuholen. Was dann das Beste ist, werden die Methodiker sagen müssen. Aber dieses Ranking muss auf Ihrer Seite kommen, sodass Sie selber akzeptieren, wo die Limitationen dieses Materials sind und dass es die Aussagen, die Sie treffen, am Schluss nicht rechtfertigt. Dann müssen Sie sich fragen, was Strategie Nummer 2 ist, um in der Tat für die antihypertensive Therapie zu einer Aussage zu kommen.

Prof. Dr. Hermann Haller (Med. Hochschule Hannover):

Das ist natürlich ein ganz wichtiger und schwieriger Gesichtspunkt. All das, was wir vorher über die Kriterien und darüber, welche Studien herangezogen werden, diskutiert haben, würde das auf einer anderen Ebene noch einmal sehr intensiver fortsetzen. Das bringt mich zu dem Punkt, der mir natürlich fehlt oder zumindest klarer herausgearbeitet werden müsste, dass nämlich die Studien, die hier herangezogen werden, aus denen dann die Schlussfolgerungen für die Therapie der Bevölkerung gezogen werden, alle unter bestimmten Gesichtspunkten und in einer bestimmten Interessenlage gemacht worden sind. Keine dieser Studien hat eine nicht klare Fragestellung, die von Herstellerinteresse geprägt worden ist, und das kommt meiner Meinung nach im Bericht nicht deutlich genug zum Tragen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Als Fazit dieses Punkts würde ich schlussfolgern, dass fast alle sagen: Es kann sein, dass es zusätzliche Informationen bringt. Vorsicht, guckt euch einmal an, wie zuverlässig das ist. – Gut, dann werden wir das machen. Wir gucken uns an, ob eine wie immer graduierte sichere Aussage möglich ist. Bei einer eher unsicheren Aussage werden wir es eher nicht tun. Wenn

wir es doch tun, werden wir es als eine ergänzende Betrachtungsweise kennzeichnen. Das sage ich so vorweg, ohne dass wir es in der Gruppe abgestimmt haben.

Jetzt kommen wir zum Punkt „Meta-Regressionsanalysen“, den Herr Anlauf angesprochen hat. Vielleicht könnten Sie noch einmal ausführen, Herr Anlauf, was Sie bezüglich des Blutdrucks und der Meta-Regressionsanalyse vorgetragen haben.

Prof. Dr. Manfred Anlauf (Bremerhaven):

Das Beste ist, wenn man sich diese Arbeit aus dem „Journal of Hypertention“ anschaut. Wen es interessiert: Das ist die Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Die Studienleiter haben sich zusammengetan, um zu der Frage Stellung zu nehmen, ob es Unterschiede zwischen den Sartanen und den ACE-Hemmern gibt. Das ist meines Erachtens sehr gut dargestellt – vor allen Dingen von der methodischen Seite; und hier geht es ja im Wesentlichen um die Methodik.

Dort wird auch aufgezeigt, dass eine gewisse Diskrepanz zwischen den Erkenntnissen aus diesem indirekten Vergleich und den wenigen Head-to-Head-Studien besteht, die existieren. Es gibt nur 3 Head-to-Head-Studien. Dort kommt die Diskrepanz zwischen den Sartanen und den ACE-Hemmern nicht so zum Ausdruck. – Wer sich belesen will, kann also am besten in dieser Arbeit nachgucken.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Danke schön. – Gibt es dazu Wortbeiträge, also für oder wider eine Meta-Regressionsanalyse unter Berücksichtigung der Blutdrucksenkung? – Bitte.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG):

Hier handelt es sich um ein Missverständnis, glaube ich. Das war ja ein indirekter Vergleich; denn Sie sagten eben, dass es in Bezug auf Sartane und ACE-Hemmer praktisch keinen direkten Vergleich gebe. Vorhin hatten Sie aber auch einmal gesagt: Um überhaupt die Effekte in den Studien zwischen verschiedenen Therapiearmen würdigen zu können – unabhängig, ob Sartane oder sonst etwas –, müsste man sich metaregressionstechnisch auch noch die Blutdrucksenkung angucken. – Das sind ja 2 verschiedene Paar Schuhe.

Prof. Dr. Manfred Anlauf (Bremerhaven):

Ja, das ist richtig. Das müsste man tun. Gut; es sind 2 verschiedene Paar Schuhe.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Genau. Das eine wäre eher eine Netzwerkanalyse – vielleicht sollte man besser von einer indirekten Meta-Analyse sprechen – und das andere eine Regressionsanalyse. – Bitte, Herr Bender.

Dr. Ralf Bender (IQWiG):

Vielleicht kann ich ein bisschen etwas Klärendes dazu sagen. Bisher haben wir keine Meta-Regression gerechnet, weil das bei der bisherigen Art und Weise der Auswertung auch gar nicht sinnvoll möglich ist. Eine traditionelle Meta-Analyse kann man auch durchführen, wenn die Datenlage nicht optimal ist und nur aus 2 oder 3 Studien besteht. Eine Meta-Regression kann man mit 2 oder 3 Studien aber nicht sinnvoll machen; denn die Studie ist ja die Untersuchungseinheit, und für eine Regression braucht man immer ein paar mehr Untersuchungseinheiten als 2 oder 3.

Möglicherweise ist es aber so, dass wir sagen können: Okay, wir akzeptieren das oder akzeptieren als Sensitivitätsanalyse auch den Versuch, indirekte Vergleiche zu machen. – Dann hat man ja wieder mehr Studien zur Verfügung. Möglicherweise lässt sich das sogar kombinieren. Daher könnte dann, wenn wir auch indirekte Vergleiche als Sensitivitätsanalyse zulassen, durchaus auch eine Meta-Regression, kombiniert mit einem indirekten Vergleich, möglich sein. Wir müssten uns einmal anschauen, ob das hier sinnvoll geht.

Vorher war das mit einer traditionellen Meta-Analyse nicht sinnvoll möglich, weil man einfach zu wenige Studien hatte.

Prof. Dr. Heribert Schunkert (Med. Klinik Lübeck):

Zu dem letzten Punkt, den Herr Bender anspricht: Wenn Sie den Versuch einer Meta-Regressionsanalyse machen, würde ich doch sehr empfehlen, dass Sie Placebo kontrollierte Studien und Head-to-Head-Vergleiche getrennt betrachten. Wenn Sie das nicht tun, bekommen Sie vom Design her nämlich eine 2-Punkte-Wolke: auf der einen Seite einen sehr starken Effekt auf den Blutdruck und einen sehr starken Effekt auf Endpunkte bei Placebo kontrollierten Studien und auf der anderen Seite relativ kleine Effekte auf Endpunkte und überhaupt keinen Effekt auf den Blutdruck bei den Head-to-Head-Vergleichen.

Von daher wird dann eine 2-Punkte-Wolke verglichen. Dann kriegen Sie zwar eine Beziehung hin, die hoch signifikant ist. Dies beantwortet meines Erachtens aber nicht die Frage, die hier im Raum steht. – Im Grunde geht das auch auf das zurück, was Herr Lange gerade schon angesprochen hat.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Außerdem ist ein solcher Vergleich mit dem Nachteil behaftet, dass die älteren Präparate – zum Beispiel Diuretika und Betablocker – mit einer höheren Blutdrucksenkung verbunden sind und in einer solchen gesamten Analyse bevorteilt werden würden, sodass wir dann einen systematischen Fehler zum Vorteil der älteren Medikamente machen würden. Das muss man auch berücksichtigen. In den 60er- und 70er-Jahren hatte man ja stärkere Blutdruck senkende Effekte und damit auch größere Effekte insgesamt. Gleichzeitig hat man auch nicht die neueren Substanzen angewendet. Das könnte zu einer Verzerrung führen.

Prof. Dr. Heribert Schunkert (Med. Klinik Lübeck):

Um diesen Punkt zu verstärken: Wir haben das sogar einmal publiziert. Es gibt in der Tat eine ganz klare Beziehung zwischen dem Publikationsdatum dieser Hypertension Trials und dem Effekt auf den Blutdruck – genau vor dem Hintergrund, den Sie gerade beschrieben haben. Je älter die Studie, desto größer ist der Effekt auf den Blutdruck. Das hat natürlich nichts damit zu tun, dass man früher den Blutdruck besser senken konnte, sondern damit, dass sich im Laufe der Zeit die Fragen geändert haben.

Deswegen ist eine Meta-Regressionsanalyse mit 2-Punkte-Wolken meines Erachtens auch nicht sinnvoll.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ja, da kann ich Ihnen folgen. – Herr Anlauf.

Prof. Dr. Manfred Anlauf (Bremerhaven):

Der Einwand von Herrn Schunkert stimmt natürlich. Bei der Meta-Analyse der Trialists' von 2003 liegen die Placebo kontrollierten Studien allerdings an dem einen Ende. Dann gibt es aber ein ziemliches Kontinuum, das darauf hinweist, dass der Unterschied, der bei Placebo kontrollierten Studien am größten ist, sich in die anderen Differenzen hinein kontinuierlich fortsetzt.

Der These der größeren Effektivität der älteren Antihypertensiva kann ich nun überhaupt nicht zustimmen. Dabei handelt es sich meines Erachtens um einen Scheineindruck; denn seinerzeit war man in Bezug auf die Einschlusskriterien wesentlich großzügiger und wusste auch noch gar nicht – – Die Placebo kontrollierten Studien waren ja nur so lange erlaubt, bis nachgewiesen wurde, dass Patienten mit schweren Hypertonien nun tatsächlich mit einer antihypertensiven Therapie behandelt gehören.

Seit 20 oder 30 Jahren haben wir fast keine Placebo kontrollierten Studien mehr. Die einzigen sind die SYSTEUR-Studie und die SHEP-Studie an der isolierten systolischen Hypertonie. Mit Ausnahme davon gibt es für die neueren Antihypertensiva keine Placebo kontrollierten Studien mehr, wobei in der SYSTEUR-Studie ein Dihydropyridin angewandt worden ist.

Insofern sind diese Vergleiche über die Zeit hoch problematisch; denn jetzt werden leichtere Hypertonien behandelt, sodass nur noch entsprechende Vergleiche möglich sind.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Genau das wollte ich damit sagen. Hier spielt in der Tat auch der Faktor Zeit, den man schlecht kontrollieren kann, eine Rolle. – Dazu sehe ich keine weiteren Anmerkungen.

Gibt es aus Ihrer Sicht noch weitere Kommentare zur Studienbewertung insgesamt? – Ja. Herr Bramlage, bitte.

PD Dr. Peter Bramlage (Mahlow):

Mir ist nicht ganz klar geworden, warum die IDNT-Studie rausgeflogen ist. Sie hatten dort ein Einschlusskriterium von 135:85. Das sind im Grunde die Diabetikerzielwerte. Der tatsächliche Blutdruck bei Studieneinschluss lag bei 159:87, wenn ich mich richtig erinnere. Im Grunde gehört die Studie hinein, denke ich. Sie ist aber rausgeflogen. Das ist mir nicht klar geworden.

PD Dr. Andrea Siebenhofer (Universität Graz):

Sie haben es eigentlich schon gesagt. Wir haben vorab das Protokoll entwickelt. Einschlusskriterium war ein Blutdruck von 140 und/oder 90 diastolisch. Diese Studie entsprach nicht den Einschlusskriterien. Wenn es dann im Laufe der Studie dazu kommt, dass vorwiegend hypertensive Patienten daran teilnehmen und der mittlere Blutdruckwert erhöht ist, ist das etwas, was nicht per se das Einschlusskriterium war. Daher musste diese Studie aus formalen Gründen ausgeschlossen werden.

PD Dr. Peter Bramlage (Mahlow):

Es wäre aber zu fordern, dass sie eingeschlossen wird – unabhängig davon, dass die Methodik einen Ausschluss vorgibt. Inhaltlich gehört sie schon hinein, weil das einfach die Patienten sind. Wenn andere Studien andere Einschlusskriterien wählen, aber letztendlich niedrigere Blutdruckwerte haben, sind die Unterschiede nicht sehr groß, muss man sagen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Das hängt von den Einschlusskriterien und den Ausschlusskriterien ab. – Jetzt ist Herr Hense an der Reihe.

Prof. Dr. Hans-Werner Hense (Universität Münster):

Ich war an einigen Stellen etwas irritiert, weil kleine Studien – manchmal auch etwas größere – dabei waren und in der Meta-Analyse Gewicht hatten, die bei der methodischen Beurteilung relativ schlecht abgeschnitten haben. Dort gab es zum Teil grobe Mängel. Bei ABCD stand irgendwo: Man kann eigentlich gar nicht so genau sagen, was genau in dieser Studie passiert ist.

Ich finde es etwas problematisch, solche Studien in der Sensitivitätsanalyse nicht aus den Methoden herauszunehmen. Wenn man weiß, dass diese Studien eventuell Randomisierungs- oder andere Probleme haben, sollte man sie in der Sensitivitätsanalyse auch ausschließen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Danke. Das ist sicher ein guter Vorschlag. – Herr Paar, bitte.

PD Dr. W. Dieter Paar (Bonn):

Ich möchte noch einmal auf den von Herrn Bramlage angesprochenen Punkt zurückkommen. Heute Morgen wurde ja in Bezug auf die beiden anderen Studien, nämlich die australische Studie und ASCOT, diskutiert, dass man sie zumindest in dem Berichtsplan noch etwas genauer erwähnt und diskutiert.

Das Gleiche wäre sicherlich auch bei IDNT angezeigt. Auch in Bezug auf diese Studie sollte man begründen, warum sie nicht aufgenommen wurde. Aus dem Vorbericht wird das nämlich nicht klar. Man sollte sie zumindest – genauso wie die anderen Studien – diskutieren.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ja, sehr richtig. Vielen Dank. – Frau Möbius.

Dr. Julia Möbius (Solvay Arzneimittel GmbH):

Zum Einschluss der IDNT-Studie: Im Prinzip hätte eine Autorenanfrage wahrscheinlich schon die notwendige Antwort gegeben. Da fehlt mir die Transparenz. Sie haben nur die Autorenanfragen wiedergegeben, die auch beantwortet worden sind.

Hier stellt sich die Frage, ob es zusätzlich zu den Einschlusskriterien der IDNT-Studie noch eine Autorenanfrage gegeben hat. Das kann man aus dem Vorbericht nicht erkennen. Sprich:

Im Sinne der Transparenz wäre es besser, auch nicht beantwortete Autorenanfragen zu dokumentieren, sofern es diese gegeben hat.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ja. Das ist in unseren Berichten eigentlich auch Usus. Wollt ihr etwas dazu sagen? – Nein, im Moment nicht. Dann prüfen wir das. – Herr Anlauf.

Prof. Dr. Manfred Anlauf (Bremerhaven):

Mir ist aufgefallen, dass – das wurde schon gesagt – sehr kleine Studien aufgenommen wurden. Sie bringen dann den optischen Effekt mit sich, dass man einen Forest Plot machen kann. Wenn man dann einen Forest Plot hat, hat man den Eindruck, dass man auch die einfachen Signifikanzniveaus anwenden darf.

Wenn man sich das Ganze näher anschaut, sieht man aber plötzlich, dass hier ein sekundäres oder tertiäres Outcomekriterium einer Studie – es war im Wesentlichen ALLHAT bei der Herzinsuffizienz – signifikant wird, das in der Studie selbst überhaupt nicht signifikant wurde. Es wurde durch den Einschluss in eine Meta-Analyse sozusagen upgraded, obgleich die beiden zusätzlich aufgenommenen Studien überhaupt kein Gewicht haben. – Das passiert an der einen oder anderen Stelle.

Dies halte ich für hoch problematisch. Sie wissen, dass die ALLHAT-Autoren die sekundären und tertiären Outcomes noch einmal Bonferroni-adjustiert haben. Hier wurde – zumindest in der Diskussion – vorgeschlagen, ein völlig anderes Signifikanzniveau zu nehmen. Es geht darum, den Faktor 13, also 0,013, und nicht das übliche Signifikanzniveau von 0,05 zu nehmen. Nach meinem Eindruck wird hier relativ trickreich verfahren. Plötzlich werden Ergebnisse hochgejubelt, die das eigentlich nicht verdient haben.

Dr. Ralf Bender (IQWiG):

Damit wird ein nicht ganz einfaches Problemfeld angesprochen, nämlich das multiple Testen im Rahmen von systematischen Reviews. Es ist auf jeden Fall einfach zu sagen, was man nicht machen kann: Wenn in einer Studie – aus welchen Gründen auch immer – ein Verfahren für multiples Testen angewendet worden ist oder auch ein Signifikanzniveau gewählt worden ist, das von den üblichen 5 % abweicht, heißt das ja nicht, dass man das automatisch in ein systematisches Review übernehmen kann. – Wenn wir das täten, kämen wir in eine völlig unlogische und unwissenschaftliche Darstellungsweise, die auf keinen Fall zu irgendeinem brauchbaren Ergebnis führt.

Ich habe Sie so verstanden, dass Sie sagen: Wir verwenden in unserem Bericht Daten aus einer Studie und wenden das 5-%-Signifikanzniveau an, obwohl in der Studie selber wegen der Bonferroni-Adjustierung ein niedrigeres Niveau gewählt worden ist. – Oder habe ich das falsch verstanden?

Prof. Dr. Manfred Anlauf (Bremerhaven):

Lassen Sie mich noch einmal darstellen, was für mich das Problem ist. Ich habe die Meta-Analysen wie folgt verstanden: Wenn man viele Studien hat, die zu einer Frage beitragen können, sehe ich von den ursprünglichen Signifikanzniveaus ab. Dann habe ich in gewisser Weise ein neues Setting. Jetzt haben Sie das auch – aber nur scheinbar; denn von den 3 Studien trägt nur eine Studie zum Ergebnis bei. In diesem Fall kann ich zu diesem Ergebnis eigentlich keine andere Aussage machen, als in der Studie selbst gemacht wurde; denn die anderen Studien sind ja praktisch nur zur Vervollständigung des Forest Plots da, leisten aber keinen quantitativen Beitrag.

Dr. Ralf Bender (IQWiG):

Nein, das hängt von der Fragestellung ab. Wenn sich die Autoren einer Studie aufgrund der Fragestellung entschieden haben, dort wegen multiplen Testens adjustieren zu wollen, wir hier aber eine andere Fragestellung haben, müssen wir ja nicht für irgendetwas adjustieren, was wir selber gar nicht untersucht haben.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG):

Noch einmal – das hat Ralf Bender ja gerade gesagt –: Ich stimme Ihnen völlig zu: Das Problem des multiplen Testens, das in ALLHAT für die Einzelstudie ja adäquat gelöst worden ist, stellt sich bei systematischen Übersichten prinzipiell – und ist nirgendwo auf der Welt auch nur adressiert. Wir sind übrigens die Ersten, die es adressiert haben, und zwar auf dem Cochrane-Kolloquium vor 2 Jahren.

Wir haben bisher auch noch keine perfekte Lösung dafür; das muss man klar sagen. Es gibt Für und Wider. Man könnte natürlich sagen, dass man auch in einer systematischen Übersicht adjustieren muss. Dann werden die Ergebnisse noch viel furchtbarer, als sie jetzt schon sind, und hier werden nicht 40, sondern 400 Leute auf uns einschlagen. – Das ist also ein Problem.

Im Übrigen muss man das noch von einer weiteren Schwierigkeit abgrenzen, die Sie auch angedeutet haben. Ein zusätzliches Problem ist nämlich, dass wir in systematischen Übersichten auch Zweit-, Dritt- oder auch gar nicht prädefinierte Endpunkte betrachten, wobei neben dem Problem des multiplen Testens noch das Problem der Ergebnissicherheit auftritt: Wie gut sind diese Endpunkte erhoben?

Die Lösung kann nicht sein, dass man sich nur noch auf primäre Endpunkte zurückzieht; denn dann wäre die Landschaft noch viel zerfressener, als sie jetzt schon ist, weil ja in jeder Studie wieder andere primäre Endpunkte enthalten sind. Das kann nicht die Lösung für dieses Problem sein.

Auch dies ist – das muss man ganz klar sagen – in der Gemeinschaft derjenigen, die HTAs und systematische Übersichten machen, noch nicht richtig adressiert und bedarf einer Lösung. Ich befürchte allerdings, dass wir bei diesem Bericht noch nicht den Stein der Weisen finden werden. Wir haben das aber natürlich auf dem Schirm.

Als dritten Punkt haben Sie angesprochen, dass man das Ergebnis einer großen Studie, die eventuell Probleme hat, durch 2 kleine Studien quasi aufwertet. Das muss man sich hier vielleicht noch einmal sehr genau angucken. Trotzdem kann es natürlich auch einmal sein, dass eine nicht problematische Einzelstudie, die nicht knapp vorbei ist – knapp vorbei ist auch daneben –, zusammen mit 2 kleineren Studien die Schwelle überschreitet. Das ist aber typisch. Es ist ja gerade der Sinn einer Meta-Analyse, Wissen zu akkumulieren. – Das sind aber eigentlich 3 verschiedene Probleme.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Herr Trampisch direkt dazu.

Prof. Dr. Hans J. Trampisch (Ruhr-Universität Bochum):

Zum ersten Problem, dem multiplen Testen, hat Herr Bender schon Stellung genommen. Er hat das genau richtig gesagt. So würde ich es auch kommentieren.

Das zweite Problem sind die Zweit- und Dritt-, also die sekundären und tertiären Endpunkte. Diese Endpunkte sind möglicherweise gar nicht so sicher erhoben, denke ich. Sie nehmen in Ihrer gesamten Arbeit keine Stellung dazu, ob Sie eine – in Anführungsstrichen – „Qualitätssicherung“ für die weiteren Zielkriterien gemacht haben. Ist also zum Beispiel das tertiäre Zielkriterium in ALLHAT genauso sicher wie das primäre? Oder sind die Sicherheiten bei den folgenden Zielkriterien anders? – Herr Lange hat das auch schon gesagt.

Ich halte es für notwendig, auch für die Zielkriterien ein Ausschlusskriterium – das klingt jetzt blöd – bzw. irgendwelche Kriterien vorzugeben, unter denen man sie überhaupt erst verwenden kann. Das muss mit der Qualität der Erhebung der Zielkriterien zusammenhängen. Nur: Das primäre Zielkriterium ist normalerweise eben sehr sicher erhoben.

Prof. Dr. R. Griebenow (Kliniken der Stadt Köln gGmbH):

Ich möchte zunächst noch einmal für das Protokoll wiederholen, dass ich der Meinung bin, dass sich aus dem Material, das Sie aus nachvollziehbaren Kriterien heraus stringent ausgewählt haben und sicher formal ebenfalls korrekt und stringent bearbeitet haben, die Schlussfolgerungen, die Sie ziehen, nicht ziehen lassen, und zwar aus medizinisch-inhaltlichen Gründen, deren Hauptkomponenten ich vorhin dargelegt habe.

Im Detail würde ich gerne zu 2 Punkten in Ihrem Fazit etwas anmerken. Erstens. Sie sagen, Diuretika seien ACE-Hemmern hinsichtlich der Herzinsuffizienz überlegen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Entschuldigung, Herr Griebenow. Wir sind jetzt noch nicht bei den Schlussfolgerungen.

Prof. Dr. R. Griebenow (Kliniken der Stadt Köln gGmbH):

Nein, bei den Ergebnissen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Darf ich vorher fragen, ob es noch Wortmeldungen zu den Studienbewertungen gibt? Könnten Sie das zurückstellen, bis wir bei den Schlussfolgerungen sind? Darunter passt das nämlich genau. Da können wir das diskutieren.

Prof. Dr. R. Griebenow (Kliniken der Stadt Köln gGmbH):

Dann lassen Sie mich noch einen Punkt sagen, der die Studienbewertungen betrifft. Ich würde sehr dazu raten, aus der Betrachtung des Endpunktes Herzinsuffizienz die ALLHAT-Studie herauszunehmen, weil deren Ergebnis die Kardiologen natürlich sehr irritiert hat und die nachfolgenden Publikationen gezeigt haben, dass es nur darüber erklärlich ist, dass diese Patienten im Vorfeld nicht stringent genug untersucht worden sind. Anders können Sie nicht erklären, dass die Leute nach einer Therapieumstellung innerhalb der nächsten Monate stracks in die Dekompensation wandern.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ja. Dieses ALLHAT-Ergebnis ist in der Tat verwunderlich. – Herr Krobot.

Dr. Karl Krobot (MSD SHARP & DOHME GMBH):

Zur Frage der Bewertung der Studienqualität: Sie haben die ALLHAT-Studie mit „keine Mängel“ und die LIFE-Studie mit „leichte Mängel“ bewertet. Warum?

PD Dr. Andrea Siebenhofer (Universität Graz):

Dort war ja das Allocation Concealment unklar. Jetzt wurde von einem der Stellungnehmenden nachgereicht, wie das Allocation Concealment war. Wir werden uns das selbstverständlich noch einmal anschauen und hinsichtlich der Studien- und Publikationsqualität prüfen, zu welcher Einschätzung wir dann kommen. Das wurde ja erst nachgereicht.

Dr. Karl Krobot (MSD SHARP & DOHME GMBH):

Ja, wir haben das nachgereicht. Es ist nachgewiesen, dass die Randomisierungsfolge eben verdeckt war. – Beantwortet das Ihr Problem, Frau Siebenhofer?

PD Dr. Andrea Siebenhofer (Universität Graz):

Wir werden es uns noch einmal anschauen.

Dr. Karl Krobot (MSD SHARP & DOHME GMBH):

Gab es sonst irgendwelche Qualitätsmängel?

PD Dr. Andrea Siebenhofer (Universität Graz):

Ich habe das jetzt nicht im Kopf. Wir werden das noch einmal durchgehen, wenn wir den ganzen Bericht aufarbeiten.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Außerdem hat die Frage, ob eine Studie leichte Mängel oder keine Mängel hat, keine Auswirkung auf ihre Aufnahme in die Meta-Analyse. Es ist nicht so, dass sie in diesem Fall anders gewichtet würde. Auch wenn die leichten Mängel jetzt verschwinden, wird das an dem Ergebnis also nichts ändern.

Dr. Karl Krobot (MSD SHARP & DOHME GMBH):

Ja. – Gestatten Sie mir bitte eine Anschlussfrage. Sie haben festgestellt, für die LIFE-Studie würden Störgrößen für den gesehenen Haupteffekt existieren. Welche Störgrößen haben Sie gefunden?

PD Dr. Andrea Siebenhofer (Universität Graz):

Soweit ich den Bericht jetzt im Kopf habe, haben wir bezüglich der Atenololeinstellung diskutiert, dass der Betablocker – – Das steht ja auch im Bericht. Es gab auch noch andere Anfragen von Stellungnehmenden, die gesagt haben, dass das, was wir unter den Störgrößen genannt haben, noch weiter ausformuliert werden sollte. Ich glaube, auch von MSD wurde

argumentiert, dass es sich bei diesem Atenolol wirklich um eine nachteilig zu bewertende Substanz handelt.

Wir schauen uns auch diesen Kommentar noch einmal an. Die Störgrößen sind genannt. Es gab auch noch andere Kommentare, in denen gesagt wurde, man müsse noch weitere Störgrößen hinzufügen.

Dr. Karl Krobot (MSD SHARP & DOHME GMBH):

Zur Frage der Blutdruckunterschiede gibt es eine neue Publikation von Devereux aus dem Februar 2007, die klar nachweist, dass es keine – –

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Welche Zeitschrift?

Dr. Karl Krobot (MSD SHARP & DOHME GMBH):

„Current Medical Research and Opinion“. Ich kann Ihnen das Zitat zuschicken. Ich kann Ihnen auch die Arbeit zuschicken, die definitiv nachweist, dass es zum Beispiel beim mittleren arteriellen Blutdruck keine Unterschiede gab. Die Unterschiede betragen 0,1 mm Hg – und zwar unter Atenolol niedriger als unter Losartan. Das ist im Prinzip der wichtigste Parameter – wichtiger als der systolische Blutdruck alleine; wichtiger als der diastolische Blutdruck alleine. Das können Sie einer kürzlich in „The Lancet“ publizierten Meta-Analyse von Lewington et al. entnehmen.

Das heißt: Die Frage ist, welche Störgrößen Sie weiterhin sehen.

PD Dr. Andrea Siebenhofer (Universität Graz):

Wir schauen es uns noch einmal an.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ja, das machen wir selbstverständlich. Der Verweis auf die Publikation ist auch wertvoll. Vielen Dank. – Herr Lomp, bitte.

Hans-Jürgen Lomp (Boehringer Ingelheim Pharma & Co. KG):

Noch einmal zum Thema Einschlusskriterien, Population, Blutdruck: Eben wurde die IDNT-Studie betrachtet, die diese Einschlusskriterien formal verletzt. Meine Frage ist: Haben Sie bei allen übrigen Studien die Einschlusskriterien ebenso stringent formal betrachtet und Studien nicht eingeschlossen? Ich denke hier zum Beispiel an das Einschlusskriterium „mehrfach und an verschiedenen Tagen erhöhter diastolischer Blutdruck“.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Das habe ich jetzt nicht verstanden. Meinen Sie die Einschlusskriterien?

Hans-Jürgen Lomp (Boehringer Ingelheim Pharma & Co. KG):

Ja, die Einschlusskriterien im Berichtsplan unter Kapitel 3.1, „Population“:

„... mit dauerhaft erhöhten Blutdruckwerten definiert als mehrfach und an verschiedenen Tagen erhöhter systolischer Blutdruck ≥ 140 mm Hg und/oder diastolischer Blutdruck ≥ 90 mm Hg ...“

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Das ist die Definition des Bluthochdrucks.

Hans-Jürgen Lomp (Boehringer Ingelheim Pharma & Co. KG):

Meine Frage ist: Ist bei allen anderen Studien und Publikationen auf dieses formale Kriterium „mehrfach und an verschiedenen Tagen“ ebenso genau eingegangen worden? – Das möchte ich einfach noch einmal bestätigt haben.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Wir haben uns alle Studien daraufhin angeguckt, ob die Patienten, die eingeschlossen wurden, das Kriterium Hypertonie erfüllten. Das muss nicht mehrfach an verschiedenen Tagen sein. Das kann auch eine Vorbehandlung mit antihypertensiven Substanzen oder eine auswärtig gestellte Diagnose sein, bei der man sich darauf verlassen muss, dass die Einschlusskriterien der Studie dies berücksichtigt haben. Ja, selbstverständlich; klar.

Dann kommen wir jetzt zu dem abschließenden

Tagesordnungspunkt 3.2: Schlussfolgerungen

Ich bin nicht ganz sicher, was man unter diesem Punkt genau diskutieren kann. Was haben Sie dazu notiert, Frau Stich?

Anne-Kathrin Stich (IQWiG):

Dazu habe ich mir Folgendes notiert: Die Übertragbarkeit der Ergebnisse wurde in den Stellungnahmen mehrmals angesprochen. Sie ist heute ja auch schon mehrfach andiskutiert worden. In Bezug auf das Stichwort „Ethnie“ wurde in den Stellungnahmen die Frage gestellt, ob die Ergebnisse auf die deutschen Patienten übertragbar seien, da die AASK-Studie, eine

Studie mit afroamerikanischen Patienten, 2 japanische Studien und die ALLHAT-Studie eingeschlossen worden sind.

An dieser Stelle lautet unsere Frage an Sie im Zusammenhang mit der Überlegung, eine Subgruppenauswertung nach Ethnie durchzuführen: Was würde nach Ihrer Ansicht gegen eine Subgruppenauswertung nach Ethnie sprechen?

Hans-Jürgen Lomp (Boehringer Ingelheim Pharma & Co. KG):

Nach meiner Ansicht ist das die vollkommen falsche Frage. Die richtige Frage ergibt sich aus dem Methodenpapier zum IQWiG. Das IQWiG muss untersuchen, inwiefern irgendwelche Studienresultate für das deutsche Gesundheitssystem relevant sind. Wenn zum Beispiel bekannt ist, dass die ACE-Hemmer bei den Schwarzen sowohl von der Wirksamkeit als auch von den Nebenwirkungen her ungünstiger sind als bei den Nichtschwarzen, ist die von Ihnen gestellte Frage die falsche Frage.

Von daher muss man sich a priori überlegen, dass von der ALLHAT-Studie, bezogen auf Lisinopril, „nur“ – in Anführungsstrichen; es sind ja Zigtausend, wahrscheinlich über 10000 Patienten – die 65 % der Ergebnisse, die sich auf die Nichtschwarzen beziehen, auf das deutsche Gesundheitssystem übertragbar sind. Das haben wir in der Boehringer-Stellungnahme explizit ausgeführt, was Nebenwirkungen, schwere Nebenwirkungen, Blutdruck und klinische Endpunkte angeht.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Das unterstreicht ja unser Ziel. Wir wollen uns ja die Auswirkungen auf die – ein schwieriges Wort in Deutschland – Rasse angucken. – Herr Anlauf.

Prof. Dr. Manfred Anlauf (Bremerhaven):

Ich möchte noch 2 Punkte vorschlagen. Erstens. Man sollte doch versuchen, anhand dieser Analyse eine Rangfolge zwischen den einzelnen Substanzgruppen zu erstellen, egal, wie sie nun aussehen wird. Hier wird nur eine Substanzgruppe in den Vordergrund gestellt. Was soll der Praktiker denn machen, wenn er sie aus irgendwelchen Gründen nicht anwenden kann? Die Netzwerk-Meta-Analyse von Elliot hat solche indirekten Vergleiche in Bezug auf den Diabetes ja versucht. Formal geht das offenbar.

Zweitens. Herr Hense hat bereits angesprochen, dass bei den meisten Studien Substanzen oder Substanzgruppen profiliert wurden und dass eben Versorgungsfragen zum großen Teil nicht beleuchtet sind. Von daher sollte man ganz dezidiert das Forschungsdefizit aufzeigen und

sagen, dass hier einfach Studien fehlen. Vielleicht kann man sogar so weit gehen, dass man sagt: Hier gibt es eine Fragestellung, die unbedingt geklärt werden muss.

Dann finden sich vielleicht auch Gruppen wie beispielsweise die Hochdruckliga und andere – vielleicht wird ja auch das Ministerium wach – bereit, zu sagen: Man kann nicht immer nur von den Daten leben, die uns die Angelsachsen oder die Skandinavier oder am Ende noch die Japaner liefern. Wir müssen endlich einmal selbst zur Evidenzbasis beitragen. Wir haben erkannt, dass es hier eine wesentliche Lücke gibt. Diese Lücke sollte in Zukunft gefüllt werden. – Das sind die beiden Ergänzungen, die ich vorschlagen würde.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Das ergibt sich natürlich aus unseren Berichten. Wenn wir die Wissensdefizite darstellen und beschreiben, sind das gleichzeitig auch potenzielle Forschungsfelder.

Weil wir jetzt noch einen Moment Zeit haben und das auch schon angesprochen worden ist: Ich bin nicht der Meinung, dass diese Forschung von der Industrie übernommen werden sollte. Ich bin auch nicht der Meinung, dass sie von SFBs oder anderen Gruppen direkt übernommen werden sollte.

Ich halte es für notwendig, dass wir das deutsche Krankenversicherungssystem als eine Art Unternehmen begreifen. Das deutsche Krankenversicherungssystem sollte im Rahmen eines Projektes ungefähr 1 % – eine Firma würde sagen: 10 bis 15 %; fangen wir aber einmal mit 1 % an – des Umsatzes in solche Bereiche investieren, damit wir wissen, was wir tun. Eine Investition von 1 % pro Jahr wäre ja schon etwas. Das wären 1,4 Milliarden € für eine solche versorgungsrelevante Forschung. Damit könnte man etwas machen.

Dann wären die Fachgesellschaften bzw. die Universitäten gehalten, das umzusetzen. – Das ist aber eine allgemeine Forderung, die ich immer wieder wiederhole. Wenn ich das tue, regt sich bei den Politikern nie Widerspruch; alle nicken. Aber es passiert nichts.

(Prof. Dr. Manfred Anlauf [Bremerhaven]: Man muss eben speziell diese Forderung stellen!)

– Ja, das werden wir auch machen. Auch hier haben wir Forschungsdefizite. – Herr Haller.

Prof. Dr. Hermann Haller (Med. Hochschule Hannover):

An dieser Stelle wäre es aber notwendig, schneller und konkreter zu sein. Wenn Bundesministerien zum jetzigen Zeitpunkt innerhalb der letzten Woche Kohortenstudien ausschreiben, die genau auf dieses hier zielen, wäre es – nachdem vorhin der Zeitfaktor

angesprochen worden ist – natürlich schon schön, wenn der Bericht früher fertig wäre, sodass man das mit in die Diskussion einbringen könnte. Denn ansonsten ist die Ausschreibungsfrist wieder vorbei, und dann gibt es keine Hypertoniekohorte, die man dort einschließen würde.

Nun aber zu den Schlussfolgerungen: Wir können die Schlussfolgerungen diskutieren, die hier auf dem Papier stehen. Wenn ich jetzt auf Ihrer Seite sitzen würde, wäre nach dem, was wir heute den ganzen Tag diskutiert haben – wenn das eine offene Diskussion war –, meine Interpretation aber doch, ob es sich bei diesen Schlussfolgerungen auch um die Schlussfolgerungen handelt, die letzten Endes im Bericht stehen. Wenn die heute diskutierten Veränderungen – da hat sich das Institut ja nicht festgelegt, was ich gut verstehen kann – mit einbezogen werden, könnten die Schlussfolgerungen ja möglicherweise noch anders aussehen.

Da wäre der Vorschlag bzw. die Forderung von Herrn Anlauf sehr sinnvoll, damit die Schlussfolgerungen – wenn sie sich jetzt verändern würden – ins Gegenteil umgekehrt werden. Wenn es dann nur eine Verschiebung von Ranglisten geben würde, wäre eine solche Listung für die verschiedenen Bereiche der Substanzklassen ganz sinnvoll.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ich glaube, eine ganz wesentliche, zuerst zu klärende Frage ist, ob wir diese indirekten Meta-Analysen – auch Netzwerkanalysen genannt – machen können. Denn wenn wir es tatsächlich machen können und die Leute, zu denen ich biometrisches Vertrauen habe, sagen, dass das belastbar ist, dann kann es durchaus sein, dass solche Schlussfolgerungen daraus ableitbar sind. Das ist möglich.

Prof. Dr. Hermann Haller (Med. Hochschule Hannover):

Wenn es – nachdem wir über die Kriterien der Aufnahme gesprochen haben –möglicherweise zu Veränderungen beim Eskalationsschema kommt und dadurch mehr Studien zur Verfügung stehen würden, dann ist die Basis für indirekte Analysen auch eine andere.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ja, das wären dann 2 Studien mehr. Also, die HTA-Gruppen, die mehr Studien wie z. B. NICE aufgenommen haben, kommen auch nicht zu wesentlich anderen Schlussfolgerungen. Allerdings haben die auch keine Netzwerkanalysen, keine indirekten Analysen gemacht.

Prof. Dr. Manfred Anlauf (Bremerhaven):

Mein Vorschlag ist schon, dass man vielleicht auch den Dialog zwischen den Methodikern und den Klinikern weiterführt. Herr Griebenow hat eben ein paar Inkonsistenzen aufgezeigt, die schon im jetzigen Verfahren in Kauf genommen werden müssen. Da müssen Sie

möglicherweise auch die eine oder andere Kröte bei den indirekten Vergleichen schlucken, weil Sie jetzt zum Teil ganz andere Kröten geschluckt haben. Sie haben 4 Studien aufgenommen, die Sie als „mangelhaft“ beurteilt haben, aber die gehen weiter durch. Es gibt eine ganze Reihe von anderen Beispielen.

Ich glaube, wir müssen ganz intensiv im Gespräch sein. Denn wir wollen auf etwas hinaus. Wir wollen darauf hinaus: Was leisten die einzelnen Antihypertensivgruppen über ihre Blutdrucksenkung hinaus? – Das wollen wir wissen. Gibt es das, oder gibt es das nicht?

Das ist eine so wichtige Frage, dass wir eine Reihe von klinischen Kriterien und Anregungen mit in die Diskussion hineinbringen müssen. Wir haben zurzeit leider die Entwicklung, dass sich die Methodiker auf der einen Seite und die Kliniker auf der anderen Seite – sie mögen im selben Haus sein – im weiteren Prozess ein bisschen auseinanderentwickeln. Ich glaube, hier muss man wieder aufeinander zukommen.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Wir wollen natürlich eine enge Zusammenarbeit zwischen diesen beiden Feldern. Es ist auch bei unseren externen Sachverständigen – wie Sie wissen – ein Gegenstand der Ausschreibungstexte, dass eine Verbindung zwischen dem medizinischen und dem methodisch biometrischen Sachverstand gegeben ist. Das muss nicht immer in einer Person sein. Das kann auch durch die Struktur abgebildet werden.

Aber genau das, was Sie sagen, ist das Ziel. Wir haben in diesem Fall glücklicherweise ein breites Review Board von externen Sachverständigen gewonnen, auf das wir im weiteren Verfahren bis zum Abschluss des Verfahrens selbstverständlich zurückgreifen werden. Und ich denke, dass wir damit das Thema wahrscheinlich nicht abschließen werden, sondern dass es uns auch in den nächsten Jahren beschäftigen wird, weil es ein enorm wichtiges Thema der Versorgung in Deutschland ist. Wir werden mit diesem Abschlussbericht nicht einfach zur Tagesordnung übergehen; das glaube ich nicht.

Prof. Dr. Hermann Haller (Med. Hochschule Hannover):

Ich möchte noch einmal betonen, dass ich es schön fand, dass es eine so offene Diskussion war. Aber es hat auch gezeigt, wie viel Kritik vorhanden ist, und zwar quer an verschiedenen Ecken und Enden. Das Institut hat hier mit der Vorgabe durch den G-BA etwas angefangen, was bestimmt mit zum Schwierigsten gehört, nämlich präventive Medizin auf diesem Feld mit dieser Studienlage, die vorhanden ist. Meine Vorstellung ist: Wenn man das umsetzt, wird dies noch viel Arbeit erfordern. Ich denke, an vielen Stellen müssen deutliche Veränderungen vorgenommen werden.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Oh ja, unbenommen. Wir haben von Ihnen heute wertvolle Hinweise bekommen. Von allen Seiten sind sehr wertvolle Anregungen an uns herangetragen worden, und diese werden wir berücksichtigen. Wir werden auch versuchen, weitere Aussagen zu machen, wenn sie belastbar sind, und gegebenenfalls wird dies zu einer Verbesserung der Schlussfolgerungen führen. Das wollen wir machen.

Prof. Dr. Manfred Anlauf (Bremerhaven):

Vielleicht könnte man dann auch zu einer größeren personellen Transparenz kommen. Ich meine, dass sich die externen Gutachter auch untereinander ruhig kennen könnten und dass man sich ein bisschen austauschen könnte. Wenn wir wirklich darauf aus sind, einen konstruktiven Dialog zu führen, dann müssen wir hier noch ein bisschen weiterkommen. Ebenso steht in den NICE-Empfehlungen am Ende, wer für diese Empfehlungen steht. Da haben wir in Deutschland eine etwas andere Vorgehensweise auch bei der Arzneimittelkommission. Da steht nie, wer was verbrochen hat. Ich denke, wenn wir hier eine gute wissenschaftliche Diskussion haben wollen, dann müssen wir nicht unbedingt so viel an Geheimhaltung betreiben.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Der Gesetzgeber untersagt im Fall der Festbetragsbildung die Nennung der Gutachternamen. Das heißt, es ist der Arzneimittelkommission nicht freigestellt, sondern der Gesetzgeber hat sich wohlüberlegt dagegen ausgesprochen. Das heißt, die Arzneimittelkommission darf gar nicht die Namen sagen. Und es gibt einige Juristen, die meinen, es gebe Parallelen zum Institut.

Wir haben einige externe Gutachter, die ihren Namen nicht nennen wollen. Das ist in diesem Fall nicht passiert, aber in anderen Bereichen werden diese Gutachter ihres Lebens nicht mehr froh. Sie können nicht mehr ruhig arbeiten. Sie befürchten berufliche Konsequenzen.

Insofern können wir nicht alle Gutachter dazu zwingen. Ursprünglich hatten wir vor, absolute Transparenz zu gewährleisten. Das hat sich in unserem Land als nicht praktikabel erwiesen, weil Gutachter von verschiedenen Seiten massiv unter Druck gesetzt werden. Und uns ist auch vorgeworfen worden, dass wir durch diese Transparenz unsere Gutachter nicht genügend schützen würden; das nehme ich ernst.

Von daher können wir hier nur auf Freiwilligkeit hoffen. Es wird vielleicht welche geben, die sagen: Ich bin hier Gutachter und habe kein Problem damit, dazu zu stehen. – Aber andere

haben damit Probleme. Das gilt jetzt nicht unbedingt für dieses Thema, aber für andere durchaus.

Prof. Dr. Hermann Haller (Med. Hochschule Hannover):

Gibt es denn Zeitvorstellungen für eine Überarbeitung?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ja, Vorstellungen haben wir. Natürlich. Aber die sind mit einem breiten Konfidenzintervall versehen.

(Heiterkeit)

Anne-Kathrin Stich (IQWiG):

Im Vorbericht ist noch der Zeitplan veröffentlicht. Da steht für die Erstellung des Abschlussberichts das 3. Quartal 2007.

Dr. Ottfried Zierenberg (MSD SHARP & DOHME GMBH):

Herr Sawicki, ich möchte noch mal zum Fazit kommen; es ist ja auch ein Teil der Stellungnahmen, aber auf lateinisch.

Ich verstehe nicht ganz, warum die LIFE-Studie auch im Fazit etwas abqualifiziert wird. Denn es heißt hier: Es existieren Hinweise auf einen Zusatznutzen.

Nach alledem, was wir heute Morgen über andere Studien diskutiert haben, kann ich den Zusatz „Es existieren Hinweise...“ nicht nachvollziehen. Warum drückt man nicht klar aus, dass ein Zusatznutzen existiert?

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Das liegt daran – ich hoffe, ich sage jetzt nichts Falsches gegenüber den anderen –, dass es sich um eine einzelne Studie handelt.

(Dr. Ottfried Zierenberg [MSD SHARP & DOHME GMBH]: Aber eine gravierende!)

Und aus einer einzelnen Studie schließen wir niemals auf Belege, sondern wir wollen eine Reproduktion der Ergebnisse.

Dr. Ottfried Zierenberg (MSD SHARP & DOHME GMBH):

Das heißt, Sie würden es ethisch vertreten, wenn wir eine LIFE-Studie noch einmal in der Größenordnung wiederholen würden? – Ich glaube, das ist im heutigen Umfeld nicht machbar.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Eine Wiederholung eines einzelnen Experiments und die Wiederholbarkeit eines Experiments gehören zu den Axiomen der Belastbarkeit wissenschaftlicher Aussagen.

Dr. Ottfried Zierenberg (MSD SHARP & DOHME GMBH):

Da gebe ich Ihnen Recht. Im Labor mache ich das auch 3-mal mit 5 Ratten. Das mache ich aber nicht bei einer Studienpopulation von 5000.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Gut. – Ich bin mir jetzt nicht sicher, wie weit wir in den verbleibenden Minuten darüber diskutieren sollten. Das Abschlusswort hat Stefan Lange.

PD Dr. Stefan Lange (IQWiG):

Es gibt z. B. im Zulassungsbereich, wo auch Studien wiederholt werden, Voraussetzungen. Ich kann das ethische Argument so oder so sehen. Im Einzelfall wird man überlegen müssen, ob eine Studie ausreichend groß ist, ob sie multikontinental durchgeführt worden ist und ob die Ergebnisse wahnsinnig robust sind. Dann werden es Zulassungsbehörden auch schon mal mit einer Studie machen, aber in aller Regel brauchen sie 2 Studien, auch relativ unabhängig von der Größe der Studien. Ich glaube, dass wir hier in einer wissenschaftlichen Denke sind, die nicht exklusiv für das Institut ist.

Dr. Andrea Pahor (AstraZeneca GmbH):

Es wäre eigentlich notwendig, dass Sie in Ihrer Schlussfolgerung letztendlich auch die differenzialtherapeutischen Unterschiede erwähnen und ganz klar sagen, dass diese Schlussfolgerung nicht für Hypertoniker mit Diabetes, auch nicht für Hypertoniker mit Niereninsuffizienz und letztendlich auch nicht primär für Patienten mit Herzinsuffizienz gilt. Ihre Schlussfolgerung gilt vielmehr lediglich für ein ganz klares Kollektiv der initialen, nicht komplizierten Hypertoniker, die sonst keine klaren Anzeichen aufweisen, die eine andere Therapie erfordern würden.

Moderator Prof. Dr. Peter T. Sawicki:

Ob wir das im Fazit oder an einer anderen Stelle machen, wissen wir noch nicht. Allerdings ist es richtig, dass wir beschreiben müssen, für welche Patienten die Aussagen des Berichtes gelten.

Wir haben jetzt pünktlich 16 Uhr. Wir sind mit dem gesamten Programm durch. Ich möchte mich bei Ihnen dafür bedanken, dass Sie die Zeit gefunden haben, mit uns über unseren Berichtsplan und den Vorbericht zu sprechen. Mit Ihren Kommentaren, mit Ihren Stellungnahmen und mit Ihren Ausführungen haben Sie dazu beigetragen, dass wir jetzt ein deutlich besseres Bild haben, und das wird auch dazu beitragen, dass die Qualität unseres Abschlussberichts zunehmen wird.

Darüber hinaus möchte ich mich bei Ihnen für die doch zu 99,8 % disziplinierte und sehr fokussierte Diskussion bedanken. Ich wünsche allen einen sicheren Heimweg, und ich denke, viele von Ihnen werden wir – wahrscheinlich nicht in diesem Raum, weil wir diese Größe zukünftig nicht mehr brauchen werden – wiedersehen.

Alles Gute und vielen Dank!

(Beifall)

Schluss: 16:02 Uhr