

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

**Dokumentation und Würdigung der  
Stellungnahmen zum Vorbericht (2.0)**

Auftrag A05-09  
Version 2.0  
Stand: 02.07.2009

# Impressum

**Herausgeber:**

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

**Thema:**

Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffe 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.: +49 221 35685-0

Fax: +49 221 35685-1

Berichte@iqwig.de

www.iqwig.de

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1 Dokumentation des Stellungnahmeprozesses .....</b>	<b>iii</b>
<b>2 Würdigung der Stellungnahmen.....</b>	<b>iv</b>
<b>3 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden .....</b>	<b>5</b>
<b>3.1 Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen,         Institutionen und Firmen .....</b>	<b>5</b>
<b>3.2 Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen .....</b>	<b>9</b>
<b>3.3 Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen         Erörterung (externe Sachverständige, externe Reviewer) .....</b>	<b>9</b>
<b>4 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste,     Tagesordnung und Protokoll.....</b>	<b>12</b>
<b>4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung .....</b>	<b>12</b>
<b>4.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung .....</b>	<b>14</b>
<b>4.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung.....</b>	<b>15</b>
<b>Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen.....</b>	<b>81</b>

## **1 Dokumentation des Stellungnahmeprozesses**

Am 18.09.2008 wurde der Vorbericht in der Version 2.0 vom 09.09.2008 veröffentlicht und zur Anhörung gestellt. Bis zum 17.10.2008 konnten schriftliche Stellungnahmen eingereicht werden. Insgesamt wurden 23 Stellungnahmen form- und fristgerecht abgegeben. Diese Stellungnahmen sind im Anhang abgebildet.

Unklare Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen wurden in einer wissenschaftlichen Erörterung am 11.12.2008 im IQWiG diskutiert. Das Wortprotokoll der Erörterung befindet sich in Kapitel 4.

Eine Würdigung der in der Anhörung vorgebrachten Aspekte befindet sich im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts. Im Abschlussbericht sind darüber hinaus Änderungen, die sich durch die Anhörung ergeben haben, zusammenfassend dargestellt. Der Abschlussbericht ist unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) veröffentlicht.

## **2 Würdigung der Stellungnahmen**

Die einzelnen Stellungnahmen wurden hinsichtlich valider wissenschaftlicher Argumente für eine Änderung des Vorberichts überprüft. Die wesentlichen Argumente wurden im Kapitel „Diskussion“ des Abschlussberichts gewürdigt. Neben projektspezifischen wissenschaftlichen Aspekten wurden auch übergeordnete Punkte, z. B. zur allgemeinen Institutsmethodik, zur Aufgabe des Instituts, zu rechtlichen Vorgaben für das Institut etc., angesprochen. Auf diese letztgenannten Punkte wurde im Rahmen der projektspezifischen Würdigung der Stellungnahmen nicht weiter eingegangen.

Der Abschlussbericht wurde auf der Website des IQWiG unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) veröffentlicht.

### 3 Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der Stellungnehmenden

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

#### 3.1 Interessenkonflikte von Stellungnehmenden aus Organisationen, Institutionen und Firmen

Organisation / Institution / Firma	Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft	Gundert-Remy, Ursula, Prof. Dr. med.	nein							
AstraZeneca GmbH	Holler, Dirk, Dr.	ja	nein						
AstraZeneca GmbH	Pahor, Andrea, Dr. med.	ja	nein						
AstraZeneca GmbH	Richter, Kai, Dr. med.	ja	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Bayer Vital GmbH	Blanke, Ralf, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja	ja	nein
Bayer Vital GmbH	Lipinski, Jens	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein
Berlin-Chemie AG	Limberg, Roger, Dr.	ja	nein						
Berlin-Chemie AG	Zegenhagen-Phiong, Bernadette, Dr.	ja	nein						
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH und Co. KG	Lomp, Hans-Jürgen	ja	nein						

<b>Organisation / Institution / Firma</b>	<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>	<b>Frage 8</b>
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH und Co. KG	Lungershausen, Juliane	ja	nein						
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH und Co. KG	Rossol-Haseroth, Karin, Dr. med.	ja	nein						
Bristol-Myers Squibb GmbH und Co. KGaA	Boeck, Andrea, Dr. med.	ja	nein						
Bristol-Myers Squibb GmbH und Co. KGaA	Krekler, Michael, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Bristol-Myers Squibb GmbH und Co. KGaA	Winterhalter, Bernd, Dr. med.	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Deutsche Hochdruckliga	Eckert, Siegfried, Dr. med.	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Deutsche Hochdruckliga	Düsing, Rainer, Prof. Dr. med.	Darlegung potenzieller Interessenkonflikte liegt nicht vor.							
Deutsche Hochdruckliga	Hoyer, Joachim, Prof. Dr. med.	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Hochdruckliga	Mengden, Thomas, Prof. Dr. med.	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Deutsche Hochdruckliga	Rahn, Karl Heinz, Prof. Dr. med.	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein

<b>Organisation / Institution / Firma</b>	<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>	<b>Frage 8</b>
Deutsche Hochdruckliga	Schunkert, Heribert, Prof. Dr. med.	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein
Merck Pharma GmbH	Hohenberger, Thilo	ja	nein						
Merck Pharma GmbH	Osowski, Ulrike, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein
MSD Sharp & Dohme GmbH	Bestehorn, Kurt, Dr. med.	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein
MSD Sharp & Dohme GmbH	Krobot, Karl J., Dr. Dr.	ja	nein	ja	nein	nein	ja	nein	nein
MSD Sharp & Dohme GmbH	Lang, Thomas, Dr. med.	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein
MSD Sharp & Dohme GmbH	Smolka, Wenefrieda, Dr. med.	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Novartis Pharma GmbH	Färber, Lothar, PD Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein
Novartis Pharma GmbH	Klebs, Sven, Dr. med.	ja	ja	nein	nein	ja	nein	ja	nein
Novartis Pharma GmbH	Sieder, Christian	ja	nein						
Novartis Pharma GmbH	Wasmuth, Timo	ja	nein	nein	ja	ja	ja	ja	ja
Pfizer Deutschland GmbH	Lenz, Christian, Dr. med.	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Pfizer Deutschland GmbH	Leverkus, Friedhelm	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein

<b>Organisation / Institution / Firma</b>	<b>Name</b>	<b>Frage 1</b>	<b>Frage 2</b>	<b>Frage 3</b>	<b>Frage 4</b>	<b>Frage 5</b>	<b>Frage 6</b>	<b>Frage 7</b>	<b>Frage 8</b>
Sanofi Aventis Deutschland GmbH	Paar, Dieter W., PD Dr. med.	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Sanofi Aventis Deutschland GmbH	Rosin, Ludger, Dr.	ja	nein	nein	nein	nein	ja	nein	nein
Sanofi Aventis Deutschland GmbH	Schwertfeger, Markus, Dr. med.	ja	nein						
Solvay Arzneimittel GmbH	Möbius, Julia, Dr.	ja	nein						
Solvay Arzneimittel GmbH	Sachse, Alisia, Dr.	ja	nein						
Takeda Pharma GmbH	Hübner, Reinhold, Dr. med.	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein
Takeda Pharma GmbH	Kiel, Gerhard, Dr. med.	ja	nein	nein	nein	nein	nein	ja	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Heinen-Kammerer, Tatjana, Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Schiffner-Rohe, Julia	ja	ja	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Verband Forschender Arzneimittelhersteller	Wahler, Steffen, Dr.	ja	ja	ja	nein	ja	ja	ja	nein

**3.2 Interessenkonflikte von stellungnehmenden Privatpersonen**

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Bramlage, Peter, Dr.	ja	ja	ja	nein	nein	nein	ja	nein
Griebenow, Reinhard, Prof. Dr.	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein

**3.3 Interessenkonflikte von weiteren Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung (externe Sachverständige, externe Reviewer)**

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Horvath, Karl, Dr.	nein	nein	ja	ja	ja	nein	ja	ja
Siebenhofer-Kroitzsch, Andrea, Univ.-Doz. Dr. med.	nein	nein	ja	ja	ja	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 Firma<sup>1</sup> abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut<sup>2</sup> finanziell profitieren könnte?

*Frage 2:* Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt<sup>3</sup> 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?<sup>4</sup>

*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?

---

<sup>1</sup> 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.

<sup>2</sup> 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.

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

<sup>4</sup> 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 Dokumentation der wissenschaftlichen Erörterung – Teilnehmerliste, Tagesordnung und Protokoll

##### 4.1 Teilnehmerliste der wissenschaftlichen Erörterung

Name	Organisation / Institution / Firma
Anlauf, Manfred, Prof. Dr. med.	Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft
Blanke, Ralf, Dr.	Bayer Vital GmbH
Boeck, Andrea, Dr. med.	Bristol-Myers Squibb GmbH und Co. KGaA
Bramlage, Peter, Dr.	Privat
Eckert, Siegfried, Dr. med.	Deutsche Hochdruckliga
Heinen-Kammerer, Tatjana, Dr.	Verband Forschender Arzneimittelhersteller
Hoyer, Joachim, Prof. Dr. med.	Deutsche Hypertoniegesellschaft / Deutsche Hochdruckliga
Kaiser, Thomas, Dr. med.	IQWiG
Kiel, Gerhard, Dr. med.	Takeda Pharma GmbH
Klebs, Sven, Dr. med.	Novartis Pharma GmbH
Koch, Klaus, Dr.	IQWiG
Kochlowski-Ress, Annette	IQWiG
Krekler, Michael, Dr.	Bristol-Myers Squibb GmbH und Co. KgaA
Krobot, Karl J., Dr. med.	MSD Sharp & Dohme GmbH
Lange, Stefan, PD Dr. med.	IQWiG
Lenz, Christian, Dr. med.	Pfizer Deutschland GmbH
Leverkus, Friedhelm	Pfizer Deutschland GmbH
Limberg, Roger, Dr. med.	Berlin-Chemie AG
Lomp, Hans-Jürgen	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH und Co. KG
Mengden, Thomas, Prof. Dr. med.	Deutsche Hochdruckliga
Möbius, Julia, Dr.	Solvay Arzneimittel GmbH
Osowski, Ulrike, Dr.	Merck Pharma GmbH
Paar, Dieter W., PD Dr. med.	Sanofi Aventis Deutschland GmbH
Pahor, Andrea, Dr. med.	AstraZeneca GmbH
Pittler, Max, Dr. med. Dr. phil.	IQWiG
Rahn, Karl Heinz, Prof. Dr. med.	Deutsche Hochdruckliga

<b>Name</b>	<b>Organisation / Institution / Firma</b>
Rörtgen, Thilo	Protokollant
Rossol-Haseroth, Karin, Dr. med.	Boehringer Ingelheim Pharma GmbH und Co. KG
Sawicki, Peter T., Prof. Dr. med.	IQWiG
Schunkert, Heribert, Prof. Dr. med.	Deutsche Hochdruckliga
Siebenhofer-Kroitzsch, Andrea, Univ.-Doz. Dr. med.	Medizinische Universität Graz
Skipka, Guido, Dr.	IQWiG
Smolka, Wenefrieda, Dr. med.	MSD Sharp & Dohme GmbH
Wahler, Steffen, Dr.	Verband Forschender Arzneimittelhersteller
Wasmuth, Timo	Novartis Pharma GmbH

#### 4.2 Tagesordnung der wissenschaftlichen Erörterung

	Begrüßung und Einleitung
<b>TOP 1</b>	ALLHAT
<b>TOP 2</b>	Eskalationsschema
<b>TOP 3</b>	Klasseneffekt
<b>TOP 4</b>	Verschiedenes

### 4.3 Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung

- Datum: 11.12.2008, 11:00 bis 14:15 Uhr
- Ort: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG),  
Dillenburger Straße 27, 51105 Köln
- Moderation: Prof. Dr. Peter T. Sawicki

#### Begrüßung und Einleitung

**Peter T. Sawicki:** Guten Tag, meine Damen und Herren! Ich begrüße Sie zur Erörterung der Stellungnahmen zum Vorbericht A05-09 „Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie“ in der zweiten Version. Wir haben schon einmal eine Erörterung dazu gemacht. Dies ist jetzt die zweite Erörterung. Das ist aufgrund einer gesetzlichen Änderung erforderlich. Wir müssen immer sehr umfangreiche Stellungsverfahren durchführen, was natürlich auch zu Verzögerungen führt. Wir wollen dabei aber eine Doppelung der Argumente und neue Diskussionen zu gleichen Themen vermeiden. Heute machen wir das Stellungsverfahren zu den Stellungnahmen, die zu der Version 2.0 eingegangen sind.

Die meisten haben bereits an einer solchen Erörterung teilgenommen. Ich bitte Sie, wegen der Größe der Gruppe, der elektronischen und manuellen Aufzeichnung – Herr Rörtgen stenografiert alles mit –, wenn Sie das Wort erteilt bekommen, immer Ihren Namen zu sagen, damit das hinterher eindeutig zugeordnet werden kann. Wir werden dieses Wortprotokoll wie üblich publizieren.

Alle Stellungnahmen werden dem Entscheidungsträger, dem Gemeinsamen Bundesausschuss, zugeleitet. Also das, was Sie uns bereits schriftlich mitgeteilt haben, geht nicht verloren. Das wird festgehalten und weitergegeben. Von daher bitte ich Sie, heute nur das zu diskutieren, was tatsächlich neu ist oder was einer weiteren Vertiefung bedarf.

Wer mit der elektronischen Aufzeichnung nicht einverstanden ist, kann an dieser Erörterung nicht teilnehmen. Eigene elektronische Aufzeichnungen sind nicht gestattet.

Gibt es Ihrerseits Fragen zum Ablauf?

**Karl Heinz Rahn:** Würden Sie die Tagesordnung erweitern wollen oder bleibt diese Tagesordnung bestehen?

**Peter T. Sawicki:** Das ist die Tagesordnung, die wir hier erstellen. Unter dem Tagesordnungspunkt „Verschiedenes“ kann man eigene Punkte ansprechen.

**Karl Heinz Rahn:** Wir haben das Thema „Neue Studien“ als einen weiteren Punkt, denn die Studienlage hört hier mit den Originalpublikationen im Jahre 2005 auf. Inzwischen haben wir das Jahr 2008. Die letzte Studie, die Sie berücksichtigt haben, ist die MOSES. Die ist 2005 erschienen. Ich rechne jetzt nicht, was an Nachanalysen erfolgt ist. Es sind ja inzwischen einige bedeutsame große Interventionsstudien erschienen.

**Peter T. Sawicki:** Wir können das unter dem Tagesordnungspunkt „Verschiedenes“ nacheinander aufführen, wenn es noch Weiteres gibt, was zu besprechen ist. Aber erst einmal besteht die Tagesordnung aus den Fragen, die wir an die Stellungnehmenden haben.

**Joachim Hoyer:** Wir beantragen unter „Verschiedenes“ oder als Ergänzung der Tagesordnung für die Kardiologische Gesellschaft, die Herr Schunkert vertritt, und die Hypertoniegesellschaft, die ich vertrete, dass Komorbidität besprochen wird.

**Peter T. Sawicki:** Gibt es weitere Fragen zum Ablauf? Das ist nicht der Fall.

Dann rufe ich auf:

## Tagesordnungspunkt 1:

### ALLHAT

Herr Pittler, welche Fragen haben wir zu diesem Punkt?

**Max Pittler:** In der ALLHAT-Studie wurde ein Großteil der Patienten antihypertensiv mit Diuretika vorbehandelt. Diese Behandlung wurde zu Beginn der Studie abgesetzt. Es wird von einigen Stellungnehmenden geäußert, dass eine Erklärung für die Gruppenunterschiede in Bezug auf Herzinsuffizienz das Absetzen von Diuretika sein könne und dass dadurch latent vorhandene, bisher nicht diagnostizierte Herzinsuffizienzen manifest wurden. Unsere Frage diesbezüglich ist: Ist nach Ansicht der Stellungnehmenden zu erwarten, dass eine Therapie beginnend mit 12,5 mg Chlorthalidon, eine manifeste Herzinsuffizienz kontrolliert?

**Ralf Blanke:** Ich bin nicht der Auffassung, dass eine Therapie, beginnend mit 12,5 mg Chlorthalidon, eine manifeste Herzinsuffizienz kontrollieren würde. Aber der entscheidende Punkt ist ja hier, dass diese Patienten gar keine manifeste Herzinsuffizienz hatten, sondern vermutlich eine grenzwertige Herzinsuffizienz, die dadurch, dass nun eine niedrig dosierte Chlorthalidontherapie angeschlossen wurde, durchaus am Manifestwerden gehindert werden konnte. Im Übrigen wurde diese niedrige Dosis ja nicht auf Dauer beibehalten, sondern es kam im Laufe der Zeit zu einer Dosissteigerung in der Regel.

**Stefan Lange:** Eine Nachfrage: Was ist an der Aussage falsch, dass offensichtlich auch bei dieser Gruppe von Patienten mit Hypertonie die Herzinsuffizienz möglicherweise im Vergleich zu anderen Wirkstoffgruppen entweder besser behandelt oder besser kontrolliert werden kann? Das ist ja davon unberührt.

**Ralf Blanke:** Das ist davon völlig unberührt. Das stellt auch überhaupt nicht infrage, dass Diuretika hervorragend geeignet sind, um einen Hypertoniker mit latenter oder manifester Herzinsuffizienz zu behandeln. Das steht absolut außer Frage. Bei der Fragestellung des Vorberichts geht es aber um etwas ganz anderes. Da geht es ja nicht um den Hypertoniker mit latenter oder manifester Herzinsuffizienz, sondern um die Basistherapie der Hypertonie. Und die Basistherapie der Hypertonie besteht eben zu 95 %, gerade wenn es sich um die erstmals diagnostizierte Hypertonie handelt, nicht aus Patienten mit einer manifesten oder latenten Herzinsuffizienz, sondern aus Patienten, die in dieser Beziehung gesund sind. Das war ja auch der Kernpunkt, den wir versucht haben, in unserer Stellungnahme herauszuarbeiten. Fragestellung der Studie und Aussage, die hier aufgrund von ALLHAT in Bezug auf die Diuretika getroffen wird, klaffen auseinander. Das heißt, wir reden hier über zwei völlig unterschiedliche Dinge.

**Stefan Lange:** Ich bin nicht sicher, ob Sie die Intention des Vorberichts richtig wiedergegeben haben. Mich würde schon interessieren, wie die Daten sind bei der Klientel von Patienten, die in diesen Studien, die hier eingeschlossen sind, tatsächlich beides

gemeinsam haben, ob Sie dazu Informationen haben, ob das tatsächlich 5 %, 3 % oder 10 % sind, die das betrifft, die gleichzeitig eine latente Herzinsuffizienz haben. Da muss man sich unterhalten, was Sie mit latenter Herzinsuffizienz meinen, welches Stadium. NYHA 1 definitionsgemäß kann ja gar nicht klinisch diagnostiziert werden. Ich glaube, dass das in den meisten Studien nicht irgendwie vorher apparativ abgeklärt worden ist. Ich bin nicht sicher, ob man da so gute Daten hat. Fakt ist ja, dass ein Teil der Patienten entweder eine Herzinsuffizienz neu entwickelt hat oder sich eben eine vorbestehende gegebenenfalls verschlechtert hat. So richtig kann ich das immer noch nicht nachvollziehen.

**Karin Rossol-Haseroth:** Ich möchte Bezug nehmen auf Seite 5 und 6 unserer Stellungnahme von Boehringer Ingelheim, wo wir das Thema „Herzinsuffizienz bei ALLHAT“ von einer anderen Seite beleuchten und sagen, dass es eine Interaktion mit der Zeit gibt. Wir möchten Sie bitten, den Vorbericht entsprechend zu ändern, weil gerade im Vergleich Chlorthalidon und dem ACE-Hemmer innerhalb des ersten Jahres sehr wohl ein signifikanter Unterschied bei der Herzinsuffizienz in favor vom Chlorthalidon besteht, aber nach dem Jahr nicht mehr und sogar numerisch der ACE-Hemmer im Vorteil ist. Das ist die Publikation von Davis et. al.

**Ralf Blanke:** Ich möchte noch einmal auf Ihren Punkt eingehen. Sie haben völlig recht, ich bin hundertprozentig Ihrer Ansicht, auch in den anderen Studien hat man diese Zahlen konkret nicht. Das heißt, da ist eine erhebliche Unwägbarkeit drin. Genau das ist der entscheidende Punkt. Wir arbeiten hier an allen möglichen Stellen mit Unwägbarkeiten, kommen aber aufgrund dieser Unwägbarkeiten zu einem ganz dezidierten Schluss. Und das ist genau der Punkt, den ich angreife und infrage stellen möchte: Wie kann man es verantworten, auf einer Basis von lauter Unwägbarkeiten und Fragwürdigkeiten eine dezidierte Aussage zu treffen, dass Diuretika die einzige Wirkstoffgruppe sind, die sich keiner anderen gegenüber als unterlegen zeigt und damit die im Sinne der Fragestellung geeignetste Antihypertensivgruppe zur Initialtherapie der Hypertonie sind?

**Peter Bramlage:** Ich finde, wir sollten die Sache von einer anderen Seite aufrollen. In ALLHAT wurden Herzinsuffizienzen nicht als einer der primären Endpunkte definiert. Es war einer der sekundären Endpunkte. Das ist auch im Grunde ganz klar festgestellt. Er ist im Grunde in weiten Teilen nicht validiert gewesen. Es gibt Validierungsuntersuchungen. Es gibt weitere Publikationen aus ALLHAT, die sich das Thema „Herzinsuffizienz“ genauer angucken. Die Manifestation der Herzinsuffizienz hat sich im Wesentlichen über nicht hospitalisierte Patienten sozusagen gezeigt. Hospitalisationen, Tod aufgrund von Herzinsuffizienzen waren nicht verändert gegenüber den anderen Therapiegruppen. Von daher weiß ich nicht, ob wir uns über die Frage des Diuretikaabsetzens unterhalten, was ich auch in meiner Stellungnahme gebracht habe. Aber ich denke, die Frage ist, ob der Endpunkt überhaupt hart und sauber genug ist, dass wir den als Kriterium aus ALLHAT nehmen können. Das wäre mein Kritikpunkt.

**Thomas Kaiser:** Ich habe eine Nachfrage zu der Aussage bezüglich der Betrachtung der unterschiedlichen Zeiträume, ein Jahr und später als ein Jahr. Zunächst ist das ja eine vollkommen willkürlich gesetzte Grenze von einem Jahr. Man könnte auch sagen: Guck mal nach zwei Wochen oder zwei Jahren, wie es dann aussieht. Meine Frage ist ganz grundsätzlicher Art: Würden Sie eine Studie, unabhängig von der ALLHAT-Studie, in der so etwas beobachtet wird – Sie haben also einen Nutzenzuwachs über einen bestimmten Zeitraum am Anfang und danach gibt es praktisch keinen oder wenig Nutzenzuwachs –, so interpretieren, dass eine solche Studie einen Nutzen belegt nur für den Zeitraum, wo der Nutzenzuwachs stattfindet? Würden Sie das grundsätzlich machen? Das entnehme ich nämlich Ihrer Aussage.

**Karin Rossol-Haseroth:** Ich versuche, die Frage zu beantworten, und gebe sie dann an unseren Statistiker weiter, weil es eine sehr statistische Frage ist.

Wenn eine Interaktion mit der Zeit stattfindet, dann muss man die erst einmal so zur Kenntnis nehmen und sich über Gründe zweitrangig unterhalten. Es gibt viele Spekulationen in den Publikationen zu ALLHAT, zu den Kommentaren zu ALLHAT. Auf die will ich mich hier gar nicht einlassen. Tatsache ist einfach, dass es diese Interaktion mit der Zeit gibt. Das ist zu analysieren. Wenn Sie mich fragen, wenn das im ersten Jahr stattfindet und dann im Laufe der weiteren Jahre, im Verlauf der gesamten Studie, sich kehrtwendet und gerade von einem Vorteil von Chlorthalidon sich hinwendet zum einem Trend des Vorteils zum ACE-Hemmer, dann muss man das einfach diskutieren und nicht im Vorbericht so schreiben, als wäre das Chlorthalidon im Punkt Herzinsuffizienz im Vorteil, sondern dann würde ich darum bitten, das differenzierter auszudrücken.

**Peter T. Sawicki:** Können Sie noch einmal die Quelle nennen, wo belegt ist, dass der ACE-Hemmer nach einem Jahr besser ist als Chlorthalidon? Haben Sie sie schon genannt?

**Karin Rossol-Haseroth:** Das ist die auf Seite 5 und 6 in unserer Stellungnahme Genannte.

**Hans-Jürgen Lomp:** Eine Ergänzung dazu: Erstens gibt es zwei Quellen dazu, die Genannte über heart failure von Davis und zum Zweiten ebenfalls in der Publikation zu blacks versus non-blacks, wo noch einmal gesagt wird, diese Annahme des Proportional Hazards gilt auch innerhalb der schwarzen sowohl als innerhalb der nicht schwarzen gilt sie nicht. Das heißt, wir haben hier eine Interaktion mit der Zeit in der Gesamtpopulation als auch in den einzelnen Subkollektiven. Der Zeitpunkt – da haben Sie völlig recht, Herr Kaiser – der Interaktionen ist willkürlich gewählt, aber wenn Sie sich die entsprechenden Grafiken anschauen, dann sieht man ganz klar, egal welchen Zeitpunkt man jetzt nimmt, innerhalb des ersten Jahres, schon der ersten Monate findet eine starke Separation der Kurven statt, ACE-Hemmer, Diuretika, und nach einem Jahr gehen die Kurven nicht wieder zusammen, der Anstieg der Kurven ist gleich. Das heißt, die Unterschiede, die zwischen den beiden Gruppen stattfinden, sind beschränkt auf das erste halbe oder erste Jahr. Die Frage ist jetzt, was das mit dem Design der Studie zu tun hat und was es für den Versorgungsalltag bedeutet. Da muss man sagen, 90 %

vorbehandelt, keine Stabilisierung, beginnend mit einer neuen Therapie von niedriger Dosis aus. Wenn man das mit AMDP vergleicht – da geht es auch um Diuretika versus ACE-Hemmer –, dann sieht man erstens eine ganz andere Rate von heart failure, sieht man diese Unterschiede zwischen den Gruppen überhaupt nicht. Das hat eben damit zu tun – anhand von AMDP kann man es wirklich wunderbar verfolgen –, AMDP eben nur 67 % vorbehandelt und Stabilisierung der Patienten nach einer Auswahlphase, bevor randomisiert wird. Das heißt, die Frage ist jetzt nicht, Zeiteffekt willkürlich oder nicht, sondern die Frage ist, was es für den Versorgungsalltag bedeutet, was es für die Neueinstellung bedeutet. Was es sicher bedeutet: Wenn man Patienten vorbehandelt wie in ALLHAT, darf man nicht in der Weise wie in ALLHAT auf niedrig dosierte ACE-Hemmer umstellen. Das bedeutet es ganz sicher. Dann hat man in den ersten sechs Monaten und in den ersten Jahren ein großes Problem. Aber da frage ich die Kliniker, wer das macht, also ob das den klinischen Alltag reflektiert.

**Stefan Lange:** Das ist immer das Problem: Man fängt mit einem Argument an. Und wenn das nicht so richtig zieht, dann kommen jede Menge andere nachgeschossen. Herr Bramlage, Sie haben gesagt: Das ist ja mit dem Absetzen doch nicht so wichtig. Dann gehen wir auf den Endpunkt. Der nicht vernünftig definiert ist.

**Peter Bramlage:** Da haben Sie mich falsch zitiert.

**Stefan Lange:** Ach so, dann habe ich Sie falsch zitiert. Sie sagen, da dreht sich etwas um. Sie haben ja die Arbeit von Davis zitiert. Die Abbildung 2 zeigt, dass die Kurven nach dem ersten Jahr identisch sind. Da dreht sich nichts um.

**Hans-Jürgen Lomp:** Herr Lange, das hatte ich zurückgenommen. Ich habe das präzisiert.

**Stefan Lange:** Ihre Kollegin hatte das ja gesagt. Die Auswaschphase dauert typischerweise 4 Wochen. Wenn Sie sich die Kurven in ALLHAT innerhalb des ersten Jahres ansehen, dann passiert es genau, dass sie in diesem ersten Jahr, nicht nur in den ersten 4 Wochen, auseinandergehen. Das kann man in der Publikation sehr schön nachschauen. Ich bin sehr interessiert, ob Sie das bei Ihren sonstigen Studien auch so genau differenzieren, also die zeitliche Interaktion, die Richtigkeit der Annahme der proportionalen Hazards über viele Jahre hinweg und welche Schlussfolgerungen Sie aus den Studienberichten herausziehen bei den Präparaten, die Sie sonst untersuchen. Ich glaube, man muss bei aller berechtigten Kritik an Studien auch irgendwo auf dem Teppich bleiben, welche Aussagen überhaupt noch möglich sind. Wenn Sie – wir werden ja bei einem anderen Punkt vielleicht auch darauf kommen – hier so etwas wie Übertragbarkeit im klinischen Alltag hinterfragen und eine gewisse Beweislastumkehr einfordern, dann bekommen Sie natürlich bei Studieninterpretationen so große Schwierigkeiten, dass Sie eigentlich gar nichts mehr aus Studien herausziehen können.

Nun sind ja möglicherweise Patienten mit ACE-Hemmern vorbehandelt gewesen. Auch ACE-Hemmer helfen ja meines Wissens bei Herzinsuffizienz. Warum gilt das Argument nicht

genauso gut für die ACE-Hemmer, die abgesetzt worden sind, wo sich entsprechende Effekte hätten zeigen können? Das ist mir relativ unklar.

**Hans-Jürgen Lomp:** Es sind keine Spekulationen von meiner Seite, sondern was wir zitiert haben, sind die Aussagen von den ALLHAT-Autoren selbst, die von der entsprechenden zeitlichen Interaktion sprechen, die die entsprechenden Kurven zeigen, woraus man die Schlüsse zieht.

**Sven Klebs:** In meiner Antwort möchte ich mich auf Herrn Lange beziehen. Was in die zeitlichen Effekte natürlich hineinspielt, sind die Blutdruckunterschiede. Das mag auch ein Grund sein, warum Sie beim Lisinopril schlechtere Effekte sehen, gerade im ersten Jahr, weil da der ausgeprägteste Blutdruckunterschied besteht, nämlich knapp 3 mmHG systolisch, was ich durchaus als klinisch relevant bezeichnen würde. Wenn man das wieder mit berücksichtigt, dann hat man vielleicht nicht nur zeitliche Effekte, sondern auch diesen Bias der unterschiedlichen Blutdruckeinstellungen. Wenn ich den nicht ganz ausschließen kann, muss ich den natürlich mit einbeziehen.

**Manfred Anlauf:** Ich wundere mich ein bisschen, dass 6 Jahre nach Publikation der ALLHAT-Studie und vielen anderen Publikationen hier ein Diskussionspunkt aufkommt, der uralt ist. In einer Arbeit von Davis von 2006 wird festgestellt: Zitat: „*Prior medication use, follow-up blood pressures, and concomitant medications are unlikely to explain most of the HF differences.*“ Ich denke, dass die Studienexegese in dem ersten Vorbericht und im zweiten Vorbericht in ausführlicher Weise stattgefunden hat. Ob wir da nun wirklich weiterkommen in der Feststellung, ob die Schlussfolgerungen, die jetzt im zweiten Vorbericht getroffen worden sind, uns hilfreich sind, bezweifle ich. Ich glaube, wir verbringen jetzt hier eine Zeit mit einer historischen Diskussion.

**Peter T. Sawicki:** Die wollte ich aber nicht direkt abrechnen. Aber vielen Dank für diese Anmerkung, die auch dem entspricht, was ich im Stillen denke.

**Ralf Blanke:** Ich möchte noch einmal auf diese etwas qualitative Aussage kommen, was wir überhaupt aus Studien herauslesen sollen, wenn hier diese diversen Kritikpunkte angebracht werden.

**Peter T. Sawicki:** Können Sie diese Ausführungen zeitlich begrenzen?

**Ralf Blanke:** Ganz kurz und knapp: Man kann sehr vieles aus den Studien herauslesen. Das haben Sie ja auch in Ihrem Vorbericht getan. Man kann nämlich dort herauslesen, was auch sehr schön ausgeführt ist, dass alle Antihypertensiva je nach der Ausgangssituation ihren Stellenwert haben und für die Primärtherapie geeignet sind, und zwar unter Umständen sogar optimal für die Primärtherapie geeignet sind. Was man nicht aus den Studien herauslesen kann, ist, dass es ein einziges Antihypertensivum gibt, für das das zutrifft. So einfach ist das.

**Joachim Hoyer:** So historisch ist die Diskussion vielleicht doch nicht. Auf Komorbidität kommen wir ja später zu sprechen. Die Herzinsuffizienz, die Signifikanzen kommen auch sehr stark daher zustande, dass Patienten mit einer Clearance von kleiner 60 ml pro Minute enthalten waren. Wenn Sie das aufschlüsseln – das ist ja 2006 in *Annals of Internal Medicine* gemacht worden –, dann sieht man keine Signifikanzen, wenn Sie die Subgroups größer 90 betrachten, keine Signifikanzen, wenn Sie Subgroup 60 bis 90 Clearance betrachten. Die Signifikanz kommt möglicherweise zustande durch die niereninsuffizienten Patienten. Es wäre nicht schlecht, wenn man das doch mit einbezieht.

**Peter T. Sawicki:** Welche Signifikanz bitte?

**Joachim Hoyer:** Zum Vorteil Diuretika gegenüber ACE-Hemmern in Richtung Herzinsuffizienz.

**Peter T. Sawicki:** Es ist natürlich die Frage, inwieweit bei einer solchen eingeschränkten glomerulären Filtrationsrate Chlorthalidon überhaupt noch eine diuretische Wirkung hat in dieser niedrigen Wirkung.

**Joachim Hoyer:** Völlig richtig. Aber das ist ein Datenpunkt. Diese Fälle machen anscheinend einen ganzen Teil der Signifikanzen aus. Wir hatten ja letztes Mal schon angemerkt, dass die Autoren der ALLHAT-Studie bestimmte Punkte der Klärung herbeiführen können. Jedenfalls für die normalen Clearance-Leute ist die Signifikanz nicht mehr richtig da. 0,08 ist keine Signifikanz.

**Peter T. Sawicki:** Natürlich kann man die Subgruppen immer so weit verkleinern, dass man nie Signifikanzen bekommt.

**Heribert Schunkert:** Ich möchte nur feststellen, dass bei ALLHAT die Kontrollraten, das heißt Blutdruckwerte unter 140/90 mmHg, im ersten Jahr bei 40 % und am Ende der Studie bei etwa 50 % liegen. Damit ist die Therapie in ALLHAT letztendlich nicht leitlinienkonform gewesen. Leitlinien sehen vor, dass die Blutdruckzielwerte in einem wesentlich kürzeren Zeitraum erreicht werden. Ein Hintergrund mag sein, dass die in ALLHAT gewählte Komedikation, also der Betablocker Hydralazin, Reserpin, tatsächlich Medikamente sind, also zumindest was Reserpin, Hydralazin, Clonidin anbetrifft, die in der aktuellen Leitlinie für die Primärtherapie und auch für die primäre Kombinationstherapie nicht empfohlen werden.

**Peter T. Sawicki:** Trotzdem ist ALLHAT ja zwei- bis dreimal so gut wie die deutsche Realität unter Leitlinienbedingungen.

**Heribert Schunkert:** Ich glaube, wir machen hier die wissenschaftliche Realität zum Ziel und nicht irgendwelche Versorgungslücken, die vielleicht dem geschuldet sind, dass die Therapie als solche suboptimal ist.

**Peter T. Sawicki:** Aus meiner Erinnerung ist noch eine Frage von Herrn Lange nicht beantwortet, warum die Stellungnehmenden dieses Absetzen einer möglichen Diuretikatherapie betont haben und nicht das mögliche Absetzen einer ACE-Hemmer-Therapie. Warum gilt das Argument nur für Diuretika und nicht für ACE-Hemmer? Können sich bitte diejenigen, die das vorbringen, dazu äußern?

**Heribert Schunkert:** Aus kardiologischer Sicht sind Diuretika hervorragend geeignet, die Herzinsuffizienz symptomatisch zu behandeln, wohingegen der Nutzen für ACE-Hemmer im Wesentlichen in prognostischer Hinsicht und weniger in symptomatischer Hinsicht gezeigt worden ist.

**Peter T. Sawicki:** Das ist der Grund?

**Heribert Schunkert:** Ich würde den als solchen anbieten. Der ist zumindest sehr plausibel.

**Joachim Hoyer:** Ich habe auch nicht das Argument eingebracht. Aber wenn Sie explizit danach fragen und der Eindruck entstehen könnte, es wäre sozusagen gar nicht relevant, dann möchte ich sagen: Doch, es ist relevant, wenn Sie ein Diuretikum absetzen. Und Herzinsuffizienz wurde ja eben stratifiziert danach, ob Ödeme auftreten oder nicht. Absetzen von Diuretika macht Ihnen eine erhöhte Ödemneigung, die Sie dann natürlich wieder durch Neueinsetzung von Diuretika recht gut wegstreuen. Das ist ein Shortcoming der ALLHAT-Studie, die Definition Herzinsuffizienz auch über Ödeme. Das wissen wir alles. Das wollen wir nicht extra neu hervorheben. Aber man sollte es mit bedenken, wenn Sie explizit danach fragen.

**Peter T. Sawicki:** Man würde Patienten mit einer symptomatischen Herzinsuffizienz nicht mit 12,5 mg Chlorthalidon behandeln. Ich weiß nicht, ob das die Routinetherapie ist.

**Joachim Hoyer:** Chlorthalidon ist ein sehr effektives Diuretikum und hat eine tolle Halbwertszeit. Es ist ein Medikament, das in Deutschland wenig gebraucht wird.

**Peter T. Sawicki:** Das empfehlen die Kardiologen?

**Joachim Hoyer:** Sie müssen es sogar. Sie bekommen sonst Elektrolytstörungen. Der Nephrologe Hoyer würde dazu sagen: Sie sollen so niedrig einsteigen. Sie kriegen zu leicht Elektrolytstörungen. Sie laufen zu schnell Gefahr, dass Sie Vorflimmern mit induzieren, wenn Sie Elektrolytstörungen haben. Ich finde das eine souveräne Art und Weise zu therapieren mit 12,5 mg Chlorthalidon. Es hat eine gute Halbwertszeit, eine gute Wirkung. Das Argument kommt nicht von uns, aber ich kann es gut nachvollziehen.

**Manfred Anlauf:** Zur Ergänzung: Es hängt natürlich von dem Salzkonsum der Patienten ab. Die können natürlich eine solche Dosis übersteuern, wenn sie 10 bis 15 g Salz zu sich nehmen. Wenn sie das aber nicht tun, der Patient gleichzeitig sehr vorsichtig ist, dann können 12,5 mg Chlorthalidon durchaus wirksam sein bei einer beginnenden Herzinsuffizienz.

**Peter T. Sawicki:** Damit haben wir Tagesordnungspunkt 1 abgeschlossen.

Ich rufe auf:

## **Tagesordnungspunkt 2:**

### **Eskalationsschema**

**Max Pittler:** Im Falle einer Kombinationsbehandlung im Sinne einer Eskalationstherapie musste die zusätzliche Therapie auch Bestandteil der Vergleichsbehandlung sein. Studien mit prospektiv geplanter Überkreuzeskalation wurden eingeschlossen, sofern die Therapie mit einer Monotherapie begonnen wurde. Ausgeschlossen wurden Studien mit a priori ungleich geplanten Eskalationsschemata. Dies galt nicht, wenn dies auf maximal 5 % der Patienten der ungleich geplanten Gruppe zutraf.

Es wird von einigen Stellungnehmenden geäußert, dass durch die Kriterien zum Eskalationsschema relevante Studien ausgeschlossen werden und dass dadurch medizinisch sinnvolle Schlussfolgerungen nicht generiert werden können.

Unsere Fragen an die Stellungnehmenden sind: Können Sie uns Studien nennen, die nicht gegen das Eskalationsschema verstoßen und die nicht berücksichtigt wurden? Außerdem: Können Sie uns Studien nennen, die gegen das Eskalationsschema verstoßen und die berücksichtigt wurden?

**Karl Heinz Rahn:** Ich frage mich immer, warum Sie ANBP2 nicht berücksichtigen, wenn Sie dieses Kriterium verwenden. Da ist in der ersten Stufe ein Vergleich gemacht worden zwischen einem ACE-Inhibitor und einem Diuretikum. Im Protokoll steht: In der zweiten Stufe können verwendet werden Betalocker oder Alphablocker oder Kalziumantagonisten. Die Möglichkeit ist offen. In Analogie dazu steht in ALLHAT: Beginn mit einer Monotherapie – das haben wir ja gerade besprochen –, später Diuretikum oder Kalziumantagonist oder ACE-Inhibitor. Und in der zweiten Stufe können hinzugefügt werden: Betablocker, Clonidin oder Reserpin. Warum machen Sie da einen Unterschied zwischen diesen beiden Studien?

**Stefan Lange:** Das Problem bei ANBP2 haben wir gesehen, weil ja auch im ACE-Hemmer-Arm Diuretika zugelassen waren laut Protokoll.

**Karl Heinz Rahn:** Nicht im Protokoll.

**Stefan Lange:** Laut Protokoll. Das ist ja das entscheidende Problem. Jetzt komme ich wieder zum Argumentationswechsel. Es wurde in der ersten Erörterung darauf hingewiesen, das sei tatsächlich nur sehr selten der Fall gewesen. Es wurde eine Zahl wie etwa 5 % in den Raum geworfen. Wir können das ja im Protokoll der ersten Erörterung nachlesen. Wir haben das sehr ernst genommen und gesagt: Schauen wir einmal nach, ob das wirklich so ist. Wir haben nachgefragt. Herausgekommen ist, dass es in 25 % der Fälle der Fall war. Jetzt heißt es plötzlich: Jetzt juckt uns das Argument mit den wenigen 5 % nicht. Jetzt nehmen wir ein anderes Argument. Das macht es natürlich etwas schwierig in der Weiterführung einer

solchen Erarbeitung, wenn dann, wenn das eine Argument nicht mehr hinlief, das nächste angeführt wird. Und wenn wir die dritte Erörterung machen, kommt das nächste Argument.

**Peter T. Sawicki:** Wir machen keine dritte Erörterung. Auf keinen Fall.

**Manfred Anlauf:** Herr Lange, die erste Frage ist, ob man bei dieser Auswertung sich auf Intention-to-Treat oder on treatment konzentriert. Wenn Sie anrufen und fragen, was tatsächlich passiert ist, dann bedeutet das, dass Sie sich eigentlich auf on treatment konzentriert haben. Aber bei diesem Anruf habe ich mich gefragt, warum Sie nicht umgekehrt gefragt haben, wie viel Prozent der Patienten, die ein Saluretikum bekommen haben, den ACE-Hemmer bekommen haben. Denn es wäre ja zumindest theoretisch denkbar, dass Sie für diese beiden Zusatzmedikationen ein komplettes Cross-over haben. Nach Ihrem neuen Vorgehen ist ein Cross-over zugelassen, und Sie haben deswegen auch eine Studie aufgenommen. Wie viel Prozent der Patienten, die ein Saluretikum genommen haben, haben auch einen ACE-Hemmer gekriegt? Das steht nicht drin.

**Stefan Lange:** Herr Anlauf, der eigentliche Ausschlussgrund war, dass es ungleich geplant war.

**Manfred Anlauf:** Warum prüfen Sie dann an?

**Stefan Lange:** Weil das Argument kam, dass es nur so wenig gewesen sei. Dem sind wir nachgegangen und haben festgestellt, es waren nicht 5 %, sondern 25 %. Wir haben das aufgegriffen. Wir haben übrigens auch das Argument genau des wechselseitigen Cross-overs aufgegriffen, weil wir inzwischen Studien zugelassen haben, wo ein wechselseitiges, ein faires Cross-over möglich war, a priori geplant, ABBA-Studien. Das hat ja auch zu dem Einschluss einer weiteren Studie geführt. Wir haben also letztendlich all die Argumente, die in der letzten Erörterung gebracht worden sind, aufgenommen, stellen nun fest, dass ein Argument nicht ganz richtig war, weshalb wir diesbezüglich unser Vorgehen nicht geändert haben. Das andere Argument ist vollständig umgesetzt.

**Hans-Jürgen Lomp:** Um die Frage zu beantworten: Es gibt ein ANBP-Slide-Site auf der Webseite. Es besagt, in der Diuretikagruppe fand zu 18 % Cross-over statt. Also 18 % haben ACE-Hemmer genommen. Das Argument, zumindest was Boehringer Ingelheim angeht, war nie, es sind nur 5 % in der ANBP-Studie.

Jetzt noch einmal zum Vergleich in ALLHAT: Es gibt da eine sehr schöne Tabelle hinsichtlich Total Cross-over. Total Cross-over sind diejenigen Patienten, die zum Beispiel in der Diuretikagruppe noch ACE-Hemmer oder Amlodipin bekommen haben, sei es mit oder ohne Diuretika. Das sind Total Cross-over. Wenn man sich das anschaut, dann sieht man: Bei der Diuretikagruppe nach vier Jahren 19 % Cross-over, bei Kalziumantagonist 19 %, ACE-Hemmer 20 %. Das ist noch nicht alles, weil die Definition in ALLHAT, bezogen auf Total Cross-over, nicht symmetrisch ist. Sprich: In der Kalziumantagonistengruppe wird Cross-over

nur dann gewertet, wenn es ein Cross-over zum Diuretikum ist. Es wird nicht gewertet, wenn es ein Cross-over zum ACE-Hemmer ist. Das Gleiche gilt für die ACE-Hemmer-Gruppe. Das heißt, die Schätzungen in der ALLHAT-Publikation, die schon nach vier Jahren bei 20 % Cross-over sind, müssen Sie für die Kalziumantagonisten und ACE-Hemmer noch einmal um schätzungsweise 10 % – ich weiß es nicht; man kann die Autoren ja mal fragen – hochsetzen. Das heißt, wir haben mindestens so viel Cross-over in der Praxis wie bei ANBP. Jetzt frage ich Sie – das war eben das Argument: ANBP, ist es protokollkonform? ALLHAT, ist es nicht protokollkonform? Meine Interpretation ist: Wenn es eine Studie ist, wo es nicht protokollkonform ist, und 20 % der Patienten machen das, dann ist das eine massive Kritik am Protokoll. Für mich als Statistiker, Methodiker ist das viel schwerwiegender, ein solches Cross-over in ALLHAT, als in ANBP, wo es zugelassen war. Das wäre meine erste Interpretation der Sachlage.

**Karl J. Krobot:** Zurück zur Zahl von Herrn Dr. Lange, dass 24 % der Patienten in ANBP2 im ACE-Hemmer-Arm ein Diuretikum erhielten: Das ist die kumulative Rate über die gesamte Laufzeit der Studie. Wenn Sie diesen Wert in ALLHAT abgreifen, also sich fragen, wie viel Prozent der Patienten in ALLHAT im ACE-Hemmer-Arm am Ende der Studie ein Diuretikum gehabt haben, dann kommen Sie interessanterweise auf die gleiche Zahl, nämlich ebenfalls 24 %. Hier unterscheiden sich beide Studien überhaupt nicht. Das heißt, die korrekte Frage, die Sie bezüglich des 5 %-Eskalationsregimekriteriums stellen müssten an die Autoren von ANBP2, ist: Wie viel Prozent der Patienten wurden auf der dritten Eskalationsstufe im ACE-Hemmer-Arm auf ein Diuretikum umgestellt? Diese Frage haben Sie offenbar – das entnehme ich dem Vorbericht – gestellt. Die Antwort der Autoren war: Diese Zahl kann nicht benannt werden. Das heißt, Sie haben keine definitive Aussage zu der Zahl, die Sie suchen. Deswegen argumentiere ich, dass die Studie einzuschließen ist.

**Karl Heinz Rahn:** Ich hätte gerne diese Punkte auch vorgebracht. Man fragt sich aber auch, was die praktische Konsequenz ist. Wenn Sie davon ausgehen, dass das Diuretikum anderen Antihypertensiva überlegen ist, und Sie behandeln eine Gruppe, für die ein ACE-Inhibitor vorgesehen ist, der also nach der Annahme unterlegen ist, zum Teil mit einem Diuretikum, bekommen am Ende aber einen Vorteil, was die prognostischen Parameter angeht, für den ACE-Inhibitor, dann kann man doch nur sagen, dass der Unterschied zwischen ACE-Inhibitor und dem Diuretikum dadurch nur verwässert worden ist zuungunsten des ACE-Inhibitors.

**Stefan Lange:** Ich kann das nur wiederholen. Die Einlassung von Herrn Krobot habe ich nicht ganz verstanden, warum erst in der dritten Stufe? Sie haben ja selber gesagt, etwa 24 % haben entsprechend der Planung im ACE-Hemmer-Arm irgendwann ein Diuretikum bekommen, hat also ein Cross-over stattgefunden.

Wir sind auf das Argument eingegangen: Ursprüngliche Planung war, wir gehen von der Planung aus, Herr Lomp. Das tun Sie doch sonst auch. Sie würden ja auch nicht sagen: Ich habe eine randomisierte Studie, stelle fest, jetzt habe ich doch Baselineunterschiede, aus

welchen Gründen auch immer. Ich habe auf der anderen Seite eine nicht randomisierte Studie. Ich finde ganz toll, dass die Männer und Frauen zwischen den Gruppen gleich verteilt sind. Also, jetzt sehe ich beides als gleichwertig an. – Ich glaube, das würden wir nicht tun. Das ist die gleiche Situation, geplant, es gibt ein gewisses Problem in der tatsächlichen Ausführung der Studie, anders geplant, was wir als suboptimal finden, und bezüglich eines Punktes findet man ein ähnliches Ergebnis, und trotzdem wird man ja den Planungsgrundsatz nicht über den Haufen werfen. So kenne ich das jedenfalls aus meiner biometrischen Ausbildung her, dass man sich an das hält, was geplant ist. Das, was sich hinterher in einer Studie realisiert, ist der alte Streitpunkt, wie man solche Studien auszuwerten hat. Darum ging es hier in diesem Aspekt nicht, sondern es ging einzig und allein darum, dem Argument nachzugehen, das Cross-over hat da gar nicht oder nur im irrelevanten Ausmaß stattgefunden. Diese Frage haben wir versucht zu klären. Wir sind dazu gekommen, dass es offensichtlich in einem höheren Ausmaß als zunächst kolportiert stattgefunden hat. Mehr ist eigentlich dazu nicht zu sagen.

**Peter T. Sawicki:** Viele Argumente beziehen sich jetzt auf den Berichtsplan, ob man das überhaupt so hätte planen müssen, wie wir das im Berichtsplan beschrieben haben. Das ist abgeschlossen. Diese Diskussion können wir nicht noch einmal aufmachen. Das war ja die Methode des Instituts, dass man einen Berichtsplan prospektiv formuliert und dann nicht, nachdem man die Studien ausgewertet hat, sagt, wir ändern jetzt wieder den Berichtsplan. Das machen wir nicht.

**Friedhelm Leverkus:** Eine Erwiderung zu Herrn Dr. Lange: Ich denke, dass dieses Ergebnis mit dem Cross-over auch bei der ALLHAT-Studie letztlich zeigt, dass in dem Umfeld ein exploratorischer Ansatz ist, dass der zu nichts führt. Wenn man in die Daten hineingeht und macht die ITT-Analyse, dann sieht man, dass ähnliche Verhältnisse da sind wie bei anderen Studien, die ein anderes Titrationsschema haben. Von daher müsste eigentlich der richtige Weg sein, dass man die Philosophie der Trials aufnimmt und sieht, dass man das Cross-over, geplant oder ungeplant, halt mit einschließt, weil de facto ist es ja kein Unterschied, ob ich das jetzt geplant habe oder nicht.

**Peter T. Sawicki:** Das ist wieder ein Argument zum Berichtsplan. Das können wir nicht. Das passiert immer wieder, wenn wir hier Vorberichte diskutieren. Den Berichtsplan muss man zum Zeitpunkt des Berichtsplans diskutieren und nicht später.

**Manfred Anlauf:** Immerhin bleibt festzustellen, dass sowohl die kanadische Organisation wie auch NICE ANBP2 in die Auswertung aufgenommen hat. Ich denke, das ist nicht unwichtig.

Ein zweiter grundsätzlicher Punkt, Herr Lange: Es ist doch so, dass Sie A im Vergleich zu B beurteilen wollen und das aber nur können unter der Bedingung, dass A immer plus D, plus C, plus E und B eben auch mit ähnlichen Kombinationen vorkommt. Das fehlt mir in der kritischen Würdigung Ihrer Ergebnisse, dass es eigentlich nur relative Aussagen sein können

zu den Erstwahlantihypertensiva, weil der Effekt durch die Kombinationstherapie massiv verwässert ist. Ich würde in diesem Zusammenhang eigentlich kein Problem darin sehen, wenn man sich die real world ansieht, was tatsächlich passiert ist in dieser Kombination. Jetzt, wo ich die Zahl kenne, dass in ANBP2 der Saluretikaarm in 18 % ein ACE-Hemmer bekommen hat und umgekehrt waren es 24 %, die ein Saluretikum bekommen haben im ACE-Hemmer-Arm, sehe ich eigentlich überhaupt keinen Grund mehr, diese Studie außen vor zu halten.

**Ralf Blanke:** Ich möchte auch noch auf den Punkt von Herrn Lomp eingehen. Wir argumentieren ja nicht im luftleeren Raum. Das Anliegen des Vorberichts war ja eine Nutzenbewertung antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essenzieller Hypertonie. Das heißt, wir haben mit realen Patienten und einer realen Situation zu tun. Wenn ich in zwei verschiedenen Studien mit unterschiedlichen Ansätzen, wo in einem Fall ein bestimmtes Eskalationsschema so, wie es der Vorgabe entspricht, eingehalten worden ist, wo es im anderen Fall nicht so vorgesehen war, wenn beide faktisch auf den gleichen Realzustand hinsteuern, dann muss ich daraus doch einzig und allein den Schluss ziehen, dass dieses Therapieverhalten, wie es sich da letztendlich manifestiert, die Realität widerspiegelt. Das heißt also, ich kann nicht die eine Studie deswegen ausschließen, weil sie der formalen Vorgabe nicht entspricht. Wenn ich auf der anderen Seite sehe, dass beide Studien, sowohl die, die der formalen Vorgabe entspricht, wie die, die der formalen Vorgabe nicht entspricht, auf den gleichen Realzustand hinsteuern, dann bedeutet das doch für mich, dass das die Realität widerspiegelt.

**Peter T. Sawicki:** Wir müssen zu unserem Bericht zurückkommen. Wenn man das konsequent verfolgen würde, dann würde man irgendwie ein Maß der Realität einführen und sagen: Wenn das erreicht ist, dann weichen wir von unserem Berichtsplan ab. Da kämen wir auf Abwege, wenn wir das machen würden. Das müssen wir aber auch getrennt diskutieren, wann man vom Berichtsplan abweicht und inwieweit das mit der Realität zu tun hat.

**Sven Klebs:** Wichtig ist festzuhalten, dass die ANBP2-Studie nicht nur von den kanadischen Behörden berücksichtigt wurde, sondern auch vom NICE. Das heißt, international ist sie durchaus anerkannt. Diese 5 %-Grenze ist natürlich rein artifiziell festgelegt. Es ist schwer rechtfertigen, warum es genau 5 % sein müssen oder dürfen.

**Karl J. Krobot:** In direkter Replik an Dr. Lange: Es erfolgte ja eine Anfrage an die Autoren der ANBP2-Studie. Ich möchte aus Seite 308 des Vorberichts zitieren. Hier steht:

„Wie viele Patienten in der ACE-Hemmer-Gruppe innerhalb der Eskalationsstufe 3 ein Diuretikum erhielten, kann nicht beantwortet werden.“

Das ist mein entscheidender Punkt.

**Hans-Jürgen Lomp:** Noch einmal zurück zu Herrn Lange und Herrn Rahn: Herr Rahn hat zum Prinzip der Auswertung von klinischen Studien etwas sehr Wichtiges gesagt. Das Prinzip, um das es hier geht, ist: Ich vergleiche Behandlungsstrategien. Ich vergleiche keine Initialtherapie. Das gilt immer. Das heißt, Aussagen, die sich auf ALLHAT beziehen, beziehen sich immer auf das Eskalationsschema von ALLHAT. Sie können sich nicht per se auf den Vergleich von Initialtherapien als solche beziehen. Das Gleiche gilt für ANBP. Jetzt kann man sich überlegen: Ist das Eskalationsschema bei ANBP fair, relevant für den Versorgungsalltag, und was ist dazu bei ALLHAT zu sagen? Das sind wichtige und grundsätzliche Fragen.

Zum Faktum bleibt es so: Der Anteil des praktischen Cross-over ist bei ALLHAT sogar höher als bei ANBP. Noch einmal: Bei ALLHAT stellt dieser Cross-over eine schwere Protokollverletzung dar. Bei ANBP stellt es das nicht dar. Mithin: Wenn ich einen Standpunkt anlege, zum Beispiel hinsichtlich Quality Scores, Qualitätsbewertung der Studie, dann muss ich sagen: Jawohl, da haben 20 % der Patienten oder Prüfer in ALLHAT dieses laut Protokoll vorgegebene Eskalationsschema für nicht sinnvoll für ihren Patienten erachtet und haben dagegen verstoßen. Bei ANBP war es erlaubt. Ich würde trotzdem Intention-to-Treat auswerten. Wenn Sie mich fragen, was eine schwerwiegendere Kritik darstellt, dann würde ich umgekehrt als der IQWiG-Bericht sagen: Ja, bei ALLHAT hat diese Verletzung eine qualitätsmindernde Eigenschaft, während immer die Frage ist, ob das Eskalationsschema relevant oder fair ist. Dazu kann man ja auch noch etwas sagen. Dazu kommen wir vielleicht nachher.

**Peter T. Sawicki:** Herr Lomp, das ist falsch, was Sie sagen, und sollte nicht so festgehalten werden. Auch bei ANBP ist es eine Verletzung, denn nur in der einen Gruppe war es zugelassen, in der anderen Gruppe nicht. Und dann wissen wir auch nicht, ob das in der dritten Stufe ergänzt wurde oder schon in der zweiten Stufe. Wenn man die Protokollverletzung mit auswertet, müsste man ganz anders vorgehen.

**Hans-Jürgen Lomp:** Da haben Sie recht. Eine Ergänzung: Auch bei ALLHAT wissen wir nicht, ob es in Stufe 3 oder nicht stattgefunden hat. Jedenfalls geht das wie bei ANBP nicht aus den Berichten hervor.

**Peter T. Sawicki:** Das müsste man anders auswerten.

**Stefan Lange:** Ganz kurz dazu: Herr Lomp, dann machen Sie am besten ein Design, wo Sie gar nichts vorgeben. Dann können Sie dagegen auch nicht verstoßen. Dann haben Sie die höchsten Qualitätsscores.

**Hans-Jürgen Lomp:** Das ist rein polemisch.

**Karl Heinz Rahn:** Sie brauchen an Ihrem Berichtsprotokoll überhaupt nichts zu ändern. Ich würde nur großen Wert darauf legen, dass Sie die Daten, die wir jetzt hier mit dem Cross-over

bei ALLHAT in die Diskussion eingebracht haben, in Ihrem Bericht erwähnen und auch diskutieren. Ich finde, das ist nicht ausreichend geschehen.

Das Zweite ist: Die Angabe über Protokollverletzung, was die Therapie betrifft, ist ja ein außerordentlich weicher Parameter. In ALLHAT ist er größtenteils durch Telefoninterviews erhoben worden. Da ist die Frage: Soll man da so großen Wert auf einen solchen Parameter legen? Mein Vorschlag – Herr Anlauf hat den, glaube ich, früher auch ein paar Mal geäußert – ist: Warum soll man nicht in der Eskalation ab Stufe 2 die Verwendung von Arzneimitteln freigeben, sodass man nur sagt, erste Stufe Vergleich und in der zweiten Stufe überlässt man es dem klinischen Urteil der behandelnden Ärzte, was sie einsetzen wollen?

**Peter T. Sawicki:** Das ist sicherlich vernünftig. Wir können aber die Studienprotokolle hier nicht beeinflussen.

**Karl Heinz Rahn:** Nur die Konsequenzen, die man daraus zieht.

**Dieter W. Paar:** Ich möchte auch darum bitten, dass in der Bewertung der Studien das, was Herr Anlauf und Herr Rahn gesagt haben, die Überkreuzung a priori geplant und das im Studienverlauf, was wirklich aufgetreten ist, dass das wirklich noch einmal in einer Tabelle zusammengefasst wird, damit man sehen kann, dass die Enddaten, weil ALLHAT eben komplett per Protokoll dem von ANBP2 vergleichbar ist. Das geht im Moment in dem geschriebenen Text wirklich unter.

**Thomas Kaiser:** Ich habe noch eine Nachfrage zu Herrn Rahn. Diese Äußerung liegt schon ein bisschen zurück, aber ist zum gleichen Thema. Sie haben eben gesagt, durch die zusätzliche Therapie mit Diuretika im ACE-Hemmer-Arm würde der Effekt der ACE-Hemmer verbessert werden. Das verstehe ich nicht. Müsste es nicht umgekehrt sein? Die Annahme ist, die Diuretika hätten eine stärkere Risikoreduktion bezüglich eines Parameters, und Sie addieren das jetzt noch zu den ACE-Hemmern. Würden Sie den Effekt der ACE-Hemmer dann nicht überschätzen hinsichtlich der Risikoreduktion bzw. den Unterschied zwischen Diuretika und ACE-Hemmer verringern?

**Karl Heinz Rahn:** Ja.

**Thomas Kaiser:** Aber Sie haben eben etwas ganz anderes gesagt.

**Karl Heinz Rahn:** Sie würden ihn verringern, wenn Sie das machen. Wenn das Ergebnis am Ende ist, der Abstand zwischen ACE-Inhibitor und Diuretikum ist groß, dann würde er, wenn Sie ein Diuretikum auch beim ACE-Inhibitor erlauben, kleiner werden. Der Abstand müsste kleiner werden.

**Thomas Kaiser:** Müsste er nicht größer werden?

**Karl Heinz Rahn:** Nein, weil das Diuretikum überlegen ist und zu der günstigeren Prognose beiträgt. Das muss doch so sein.

**Heribert Schunkert:** Man sollte, glaube ich, im Konjunktiv sprechen.

**Karl Heinz Rahn:** Ja, da sind zwei Hypothesen drin. Die eine ist, Ausgangshypothese, Diuretikum ist überlegen. Die Tatsache ist, in ANBP2 ergibt sich eine Überlegenheit für den ACE-Arm. Wenn Sie in den ACE-Arm jetzt ein Mittel hineingeben, was ohnehin zu einer Verbesserung des Ausgangswertes führt, dann muss ja der Abstand zwischen den beiden Gruppen kleiner werden.

**Thomas Kaiser:** Die Frage ist, kann man den Effekt, der dann in der Gruppe besteht, tatsächlich auf die ACE-Hemmer zurückführen? Das ist ja die Frage.

**Peter T. Sawicki:** Es könnte ja sein, dass das so klein wird, dass das nicht mehr signifikant ist.

**Karl Heinz Rahn:** Richtig. Im Endeffekt würde das Ergebnis der ANBP2-Studie verwässert werden, wenn Sie das extrem weiterführen würden. Genau das ist mein Argument. Dieses Cross-over könnte sich also im Endeffekt nur nachteilig für das Endergebnis der Studie ausgewirkt haben.

**Manfred Anlauf:** Ich war etwas überrascht, dass Sie genickt haben, dass mit der Eskalationstherapie und der Freigabe der Eskalationstherapie durchaus eine Strategie möglich sei, die man einschlagen könnte oder hätte einschlagen können. Das hätte natürlich auch bedeutet, dass Sie erstens eine wesentlich größere Anzahl von Studien zur Verfügung gehabt hätten und sich zweitens nicht dauernd rechtfertigen müssen, warum beispielsweise in der Stufe 2 so völlig heterogene Substanzen wie Atenolol, Reserpin und Clonidin mit Kombinationspartnern aufgetreten sind, die keiner von uns wählen würde. Keiner würde diese Substanzen als ersten Kombinationspartner für einen ACE-Hemmer nehmen. Hier gibt es also eine ganze Reihe von Fallgruben, die auch immer wieder zu Diskussionen führen würden. Deshalb frage ich Sie noch einmal: Warum haben Sie es nach dem ersten Vorbericht nicht getan, dass Sie die Eskalationstherapie einfach freigegeben haben?

**Andrea Siebenhofer-Kroitzsch:** Der Auftrag war ja, die Medikamentenwahl der ersten Wahl zu untersuchen. Man kann die Initialsubstanz nur dann herausfiltern, wenn die zusätzliche Eskalation gleich war. Deshalb muss man sich auf ein Medikament konzentrieren.

**Hans-Jürgen Lomp:** Kann man auch dann nicht.

**Manfred Anlauf:** Ich meine, dass nominal gleich nicht hämodynamisch gleich ist. Das ist der Fehler. Sie haben sich einfach auf ein formales Kriterium gestürzt. Die Kombinationen, die ich Ihnen eben genannt habe, sind hämodynamisch höchst problematisch. Deshalb werden sie nicht verwandt.

**Andrea Siebenhofer-Kroitzsch:** Sie beziehen sich wahrscheinlich auf die ALLHAT-Studie mit diesen ganz atypischen Kombinationen. Wir haben darüber ja schon beim letzten Mal diskutiert, wo es geheißen hat, die Blutdruckdifferenz zwischen den ACE-Hemmern und der Chlorthalidongruppe könnte dadurch bedingt sein, dass die Kombination ACE-Hemmer mit den Add-on-Therapeutika schlecht wirkt.

**Manfred Anlauf:** Es geht nicht nur um die Blutdruckänderung.

**Andrea Siebenhofer-Kroitzsch:** Aber dann hat man zum Beispiel gesehen, dass es bei den weißen durchaus vergleichbar war, nämlich eine identische Blutdrucksenkung zwischen den ACE-Hemmer-Gruppen und den Chlorthalidongruppen.

**Manfred Anlauf:** Das war gerade ein Zirkelschluss.

**Stefan Lange:** Das habe ich nicht verstanden.

**Manfred Anlauf:** Sie sagen, weil der Blutdruck gleich war, war die hämodynamische Wirkung auch gleich.

**Stefan Lange:** Das heißt, Sie sagen, da gibt es außerhalb des Blutdrucks noch ...

**Manfred Anlauf:** Es gibt außerhalb des Blutdrucks unstrittig auch Zusatzeffekte, die Antihypertensiva haben. Zwar ist der Blutdruck das primäre Kriterium auch für die Blutdruckeinstellung nach wie vor. Der Blutdruck ist sicherlich hier bedeutsamer als beispielsweise absolute Lipidwerte oder HbA1c-Werte. Aber dennoch kann man auch bei gleichen Blutdruckeinstellungen – das ist sicherlich ein Punkt, den wir nachher noch einmal diskutieren sollten, warum er die Meta-Regressionsanalyse nicht übernommen hat – Unterschiede zwischen einzelnen Substanzgruppen beweisen.

**Hans-Jürgen Lomp:** Noch einmal zur Aussage von Frau Siebenhofer-Kroitzsch, das Ziel war der Vergleich der Initialtherapien durch die Wahl eines identischen Eskalationsschematas und wie man diesen Vergleich feststellen kann. Erstens: Das ist ein methodischer Irrtum. Die Analyse von Randomised Clinical Trials ist eine Analyse von Behandlungsstrategien. Das heißt, die Aussagen beziehen sich dann auf diese beiden Behandlungsstrategien. Es sind keine Aussagen zum Vergleich von Initialtherapien per se möglich. Das zum einen.

Zum Zweiten: Ein identisches Eskalationsschemata heißt noch lange nicht, dass eine Fairness vom Design gegeben wurde. Wenn es nämlich so ist, dass die Step-2-Kombinationspartner bei der einen Initialtherapie ACE-Hemmer nicht synergistisch sind und bei den anderen beiden Initialtherapien synergistisch sind, dann ist dieses Design unfair bezogen auf den ACE-Hemmer.

Drittes Argument: Wenn diese Initialtherapien, wie jetzt mehrfach auch von Ihnen gesagt, atypisch sind, nicht gegeben werden, nicht synergistisch sind, dann ist dieses

Eskalationsschema, zumindest was ACE-Hemmer angeht, auch nicht relevant für den Versorgungsalltag. Dann frage ich mich, wie Sie daraus einen Vergleich der Initialtherapien, der dann noch Relevanz für das deutsche Gesundheitssystem hat, herauslesen wollen.

**Peter T. Sawicki:** Wieso denken Sie, da ist ein Widerspruch zwischen einer Strategie und einer Initialtherapie? Es kann doch sein, dass zu einer Strategie eine bestimmte Initialtherapie gehört und dass das kein Widerspruch in sich ist.

**Hans-Jürgen Lomp:** Wenn ich synergistische Strategien vergleiche – die können auch sehr unterschiedlich sein –, dann ist das völlig in Ordnung. Solange ich die Strategien vergleiche, ist das völlig o. k. Das Problem ist nur, von Behandlungsstrategien auf den Vergleich der Initialtherapien zu schließen. Das ist methodisch – das kann Ihnen auch der Herr Lange sagen – nicht möglich. Sie könnten ein Argument machen, wenn Step 2 überhaupt nicht vorkäme oder wenn – rein deskriptiv – ein identischer Anteil von Patienten über die Zeit aus Step 2, Step 3 hervorginge. Aber da muss man sagen: Wir wissen ja erstens atypisch, zweitens nicht fair, bezogen auf die Initialtherapie. Das ist ja mehrfach gesagt worden.

**Peter T. Sawicki:** Ich meinte ja nur, Herr Lomp, dass es nicht unbedingt ein Widerspruch ist zwischen diesen beiden Argumenten. Es kann durchaus sein, dass eine bestimmte Initialtherapie zu einer Strategie führt.

**Friedhelm Leverkus:** Sie machen Folgendes: Sie sagen, Sie haben eine Initialtherapie. Die gebe ich am Anfang und möchte gucken, was in 5 Jahren passiert. Um das nachweisen zu können, wollen Sie die Annahmebedingungen konstant halten. Das ist Ihr wissenschaftlicher Ansatz. Meines Erachtens führt dieser Ansatz zu nichts, denn er wird, wie man bei der ALLHAT-Studie sieht, nicht durchgehalten. Das verwässert hinterher. Sie haben das Cross-over. Sie sagen: Im Protokoll habe ich das anders. Ich kann nichts dafür. Das ist halt so gelaufen. In der Realität wird das bei diesen Langzeitstudien nicht durchgezogen. Also ist dieser Ansatz meines Erachtens unrealistisch.

Das Zweite ist, dass dieser Ansatz auch nicht die Frage beantwortet. Wenn die klinisch relevante Fragestellung ist, ich habe eine Initialtherapie und möchte dem Patienten diese geben und will in 5 Jahren gucken, was da passiert, dann sind die Versuchsbedingungen und das, was in der Realität passiert, auch anders, weil Sie halten ja im Prinzip die Annahmebedingungen in der Realität konstant, sondern in der Realität gehört zu einer gewissen Therapie eine gewisse andere Strategie. Es wird etwas anderes hinzugegeben. Von daher wäre es auch nach dem Intention-to-Treat-Ansatz viel vernünftiger zu sagen: Ich vergleiche jetzt eine Strategie. Die beginnt mit Medikament A. Und dann passiert das, was hinterher in der Realität passiert. Der Ansatz wird ja auch in den Pragmatic Trials wie bei Tunis 2000 beschrieben, so gemacht. Das heißt, man hat einen Startpunkt und vergleicht dann die Strategien, was passiert.

**Peter T. Sawicki:** Ja, genau.

**Joachim Hoyer:** Ich möchte die Frage und das Argument von Herrn Anlauf explizit unterstützen. Sie sind gefragt worden, warum nach der ersten Anhörung nicht das Design auf Hinweise von Experten geändert oder zumindest überprüft wurde. Die Designfrage war ja, ob man in der zweiten Therapiestufe die Medikation freigibt. Das ist ja nicht geschehen. Ich frage Sie: Ist durch diesen Effekt, den Sie in Ihrem Design nicht geändert haben, eine bestimmte Studie ausgeschlossen oder nicht eingeschlossen worden?

**Thomas Kaiser:** Das ist genau die Frage. Erstens ist es eine Fehlbehauptung, die Sie aufstellen. Im Gegenteil: Das ABBA-Schema ist explizit aufgenommen worden, aufgrund der Erörterung. Das heißt, Sie behaupten etwas, was nicht stimmt. Der Berichtsplan ist entsprechend geändert worden. Das Zweite war genau die Frage von Herrn Pittler: Welche Studien konkret sind jetzt auf Basis dieser Ergänzung, die aus der Erörterung hervorgegangen ist, nicht in dem Vorbericht aufgenommen? Wir wollen das ja wissen.

**Joachim Hoyer:** Ich würde gerne direkt darauf antworten. Ist es vielleicht so, dass die ANBP-Studie deswegen nicht aufgenommen wurde? Und ist es vielleicht so, dass die ASCOT-Studie nicht aufgenommen wurde? Dazu hätte ich gerne eine Stellungnahme. Vielleicht kenne ich mich mit dem nicht gut genug aus.

**Peter T. Sawicki:** Es ist vor allen Dingen auch für andere Erörterungen interessant, was hier von Ihnen gesagt wird. Das müssen wir uns ganz genau anschauen, ob die Konsistenz der Argumente auch bei anderen Medikamenten greift. Das ist sehr schön, dass wir das hier so diskutieren und dass das auch so festgehalten wird.

**Joachim Hoyer:** Ich habe eine Frage gestellt.

**Stefan Lange:** Die Frage von Herrn Hoyer müsste jemand anderes beantworten.

**Peter T. Sawicki:** Wir sollten das direkt machen, weil Herr Hoyer sie direkt gestellt hat.

Es kommt darauf an, welche Patienten Sie anschauen. Wenn Sie schwerkranke Patienten anschauen – Sie haben sehr viele Dreier- und Viererkombinationen –, dann macht es natürlich keinen Sinn. Fängt man aber bei Patienten an, die vielleicht mit einer Einzeltherapie und einer Kombination auskommen, dann kann man natürlich sagen, ab einer Zweierkombination gibt man das frei. Es kommt darauf an, welche Patienten Sie erwarten.

**Joachim Hoyer:** Ich würde gerne direkt darauf antworten. Es ist so, dass in der ersten Erörterung gefragt wurde, warum ASCOT nicht drin ist. Wir selber sind nicht Teilnehmer an ASCOT gewesen, aber es ist eine ausgesprochen gut designte Studie. Die Frage und auch die Aufforderung an das IQWiG war, das zu prüfen, ob durch Designänderung eine Studie dann doch drin ist und ob sich das Gesamtergebnis ändert. Das hätte ich eigentlich erwartet, wenn es einen wissenschaftlichen Anspruch hat, dass man das überprüft, besonders wenn es in der

ersten Erörterung durch viele gesagt wurde. Ich habe den Eindruck, dass das nicht geschehen ist.

**Peter T. Sawicki:** Aber Herr Kaiser hat doch gerade gesagt, dass das geschehen ist.

**Joachim Hoyer:** Ich sehe nicht, dass die zweite Medikation freigegeben wurde. Ist das richtig, was ich gesagt habe, Frau Siebenhofer?

**Andrea Siebenhofer-Kroitzsch:** Ja.

**Manfred Anlauf:** Ich glaube, hier gehen zwei Dinge durcheinander. Das komplette Cross-over wurde freigegeben und es wurde eine einzige Studie zum kompletten Cross-over gefunden.

**Thomas Kaiser:** Weil es nur eine gibt.

**Manfred Anlauf:** Aber Sie haben sich gegen die Freigabe des Eskalationsschemas entschieden. Ich mache noch einmal auf die Konsequenzen aufmerksam. Sie haben auf diese Weise Ihr Verfahren so eingengt, dass Sie neuere Studien gar nicht in die Diskussion aufnehmen können. Zum Beispiel ist vor einer Woche ACCOMPLISH erschienen. Hier wurde in beiden Armen mit einem ACE-Hemmer begonnen, in dem einen Arm dann ein Kalziumantagonist hinzugegeben, Amlodipin, im anderen Arm ein Saluretikum, Hydrochlorothiazid.

**Peter T. Sawicki:** Nicht sofort? Nacheinander?

**Manfred Anlauf:** Das wurde doch nacheinander gegeben?

**Karl Heinz Rahn:** Nein, sofort. Sofort eine Zweierkombination.

**Manfred Anlauf:** Wie dem auch sei. Es geht natürlich darum, dass Sie für die therapeutische Strategien für die Sie ja Ihre Arbeit tun, einen Berichtsplan aufmachen, der auch solche Dinge ermöglicht, in die weitere Diskussion aufgenommen zu werden, ohne unentwegt Ihren Berichtsplan ändern zu müssen.

Auch ein anderer Punkt, dass wir bisher keine Studien hatten an über 85-Jährigen: Sie haben placebokontrollierte Studien ausgeschlossen. Auf diese Weise ist die HYVET-Studie für Sie in dem Berichtsplan nicht mehr interessant. Ich habe den Eindruck, dass eine ganze Reihe von solchen neueren Therapienstrategien an diesem sehr engen Schema, das Sie sich vorgegeben haben, vorbeigehen, ganz abgesehen davon, dass dieses enge Schema, wie wir es jetzt wiederholt gesagt haben, sehr formal und mit hämodynamischen Gegebenheiten nicht unbedingt kongruent ist.

**Stefan Lange:** Ich wollte noch etwas zur Fairness des Designs sagen. Ich bin ein bisschen irritiert. Man könnte jetzt sagen, das ist rein formal. Aber das ist das Problem, wenn man Studien plant, dass man zunächst formal ist. Was dann passiert – da stimme ich allen Rednern zu –, kann man nicht mehr besonders gut beeinflussen und sollte nicht dazu führen, dass man plötzlich etwas am Design ändert. Das ist der entscheidende Punkt. Aus unserer Sicht ist ANBP-2 unfair geplant worden.

**Manfred Anlauf:** Aber fair ausgegangen.

**Karl Heinz Rahn:** ALLHAT ist unfair ausgegangen.

**Stefan Lange:** ALLHAT ist fair geplant und unfair ausgegangen. Es wurde vorhin als Polemik bezeichnet. Aber wir würden ja auch nicht eine nicht randomisierte Studie, nur weil sich in bestimmten Parametern plötzlich herausstellt, da waren die Gruppen am Anfang vielleicht doch vergleichbar, gleichsetzen mit einer randomisierten Studie, bei der sich herausstellt, dass ein bestimmter Parameter am Anfang gleich oder nicht gleich verteilt war. Deswegen würden wir ja trotzdem einen grundlegenden Unterschied zwischen diesen Studien machen und eben nicht vom Ergebnis ausgehen, sondern von der Planung. Man kann natürlich unterschiedlicher Meinung sein, ob das formale Erfordernis der unfairen oder fairen Eskalation gleichzusetzen ist mit einer unfairen oder fairen Zuteilung. Aber ich bin da noch nicht so ganz sicher.

In der ALLHAT-Welt, Herr Lomp, sind die Vergleichsarmer natürlich schon fair. Jetzt kann man sagen, ALLHAT-Welt ist nicht übertragbar. Da haben wir ein Übertragbarkeitsproblem. Aber das ist nicht eine Frage der Fairness, sondern ob die Welt in ALLHAT vergleichbar ist mit unserer Welt. Fair ist es schon.

**Hans-Jürgen Lomp:** Nein, es ist nicht fair. Die ALLHAT-Autoren sagen sogar: “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“. Noch einmal: Gleichbehandlung heißt noch lange nicht Fairness gegenüber der Initialtherapie, wenn die Eskalationsschemata, die Step-2-, Step-3-Agents, unterschiedliche synergistische Effekte sind, die man vorher schon wusste, die man kennt. Wenn das der Fall ist, dann bringt hier Gleichbehandlung nicht automatisch Fairness. Umgekehrt ANBP. Man mag darüber argumentieren, das können wir gerne tun, ob ANBP fair ist oder nicht. Aber rein aus der Tatsache, dass die beiden Eskalationsschemata ungleich sind, folgt nicht, dass es nicht fair ist. Die Frage ist: Sind die Eskalationsschematas synergistisch? Sind sie, wenn man sich auf die Initialtherapie fokussieren will. Man muss Behandlungsstrategien vergleichen, nicht Initialtherapien. Wenn man sich darauf fokussieren will, ist die Frage: Sind die Step-2-, Step-3-Agents, die gewählt wurden, bezogen auf das randomisierte Step-1-Agent, gleichermaßen synergistisch oder bevorzugt das Eskalationsschemata in der ACE-Hemmer-Gruppe gegenüber der Diuretikergruppe? Das muss man sich fragen. Das haben wir hier noch nicht

diskutiert. Nur ungleiches Eskalationsschema per se ist kein Widerspruch zu Fairness. Es ist einfach ein anderer Vergleich, indem ich andere Eskalationsschemata vergleiche.

**Peter T. Sawicki:** Aber fair kann man auch steigern. Es wäre halt fairer, wenn man in der Diuretikagruppe auch in der dritten Stufe ANBP-2 ACE-Hemmer zugelassen hätte.

**Hans-Jürgen Lomp:** Herr Sawicki, da stimme ich Ihnen zu. Ich kenne die Gründe von den ANBP-Autoren nicht, das nicht zu tun. Aber wie man sieht, in der Praxis – das war ja eine offene Studie – haben Ärzte bzw. Patient dann doch für Gleichheit, de facto für Fairness gesorgt.

**Peter T. Sawicki:** Die Patienten haben das Studienprotokoll korrigiert.

**Andrea Pahor:** Eine Ergänzung zu ALLHAT: Es ist richtig, dass ALLHAT in der ersten Eskalationsstufe klare Vorgaben gemacht hat. Allerdings, wie in der Publikation von 1995 erschienen und aufgeschrieben, war eine Überkreuzung nicht ausgeschlossen.

**Peter T. Sawicki:** Das haben wir ja schon diskutiert. Das ist wirklich doppelt.

**Andrea Pahor:** Prinzipiell war es damit auch geplant. Auch in ANBP-2 war es nicht ...

**Peter T. Sawicki:** Herr Lomp sagt, dass ist doch ein Protokollverstoß. Jetzt sagen Sie, es ist geplant.

**Andrea Pahor:** Es steht, dass es nicht gewünscht ist, aber es steht, dass es möglich ist. Und dadurch wurde es zugelassen.

**Hans-Jürgen Lomp:** Herr Sawicki, Sie haben gesagt, dass es im Protokoll geplant wurde.

**Andrea Pahor:** Es wurde nicht gesagt, wir lassen mehr als 5 % zu. Diese 5 % mussten Sie ermitteln. Sie haben aber andersherum nicht ermittelt, ob da tatsächlich Cross-over oder eine ungleiche Eskalation war. Ich frage mich, warum.

**Andrea Siebenhofer-Kroitzsch:** Das war in der vierten Eskalation tatsächlich zugelassen, und zwar wenn der Blutdruck unzureichend gesenkt wurde mit allen möglichen Mitteln, die zur Verfügung standen, also alle Vortherapeutika ausgeschöpft waren, oder wenn es eine andere Indikation als die des Bluthochdrucks gab. Das haben wir auch zugelassen. Das war die vierte Eskalation, wenn es quasi keine andere Option zur Therapie gab.

**Andrea Pahor:** Aber die übersteigt auch 5 %.

**Andrea Siebenhofer-Kroitzsch:** Aber sie war für alle Gruppen gleich zulässig, also keine einseitige Überkreuztherapie.

**Sven Klebs:** Wobei da die Publikationen der ALLHAT teilweise mangelhaft sind. Zum Beispiel erwähnt die Publikation von Grimm aus dem Jahre 2001 nicht, dass es möglich ist, in der letzten Stufe diese Überkreuzung zu machen. Da sind nur die vorherigen Stufen vorgegeben, aber nicht die vierte Stufe.

**Andrea Siebenhofer-Kroitzsch:** Steht aber im Protokoll genau detailliert formuliert drin.

**Sven Klebs:** Aber Sie bewerten die ALLHAT als eine Studie, die auf einem hervorragenden Maß publiziert wurde mit den geringsten Mängeln, was die Publikationsqualität angeht. Dem widerspreche ich, weil die Publikationen nicht konsistent sind. Grimm ist nicht deckungsgleich mit anderen Publikationen.

**Thomas Kaiser:** Wenn wir so argumentieren würden wie Sie, dann hätte praktisch jede Studie grobe Mängel, auch die, von denen wir von der Industrie Studienberichte bekommen, weil die Publikationen doch erheblich dem widersprechen, was in den Studienberichten steht. Ich glaube nicht, dass es im Interesse irgendeiner Person ist, dass wir grundsätzlich sagen, aus keiner der Studien kann man irgendein vernünftiges Ergebnis lesen, weil die Publikationen unzureichend sind.

**Sven Klebs:** Das sage ich ja nicht.

**Thomas Kaiser:** Wir bewerten selbstverständlich die Gesamtheit der Informationen, wie wir es bei den anderen Studien auch tun.

**Sven Klebs:** Ein Teil Ihres Berichts bezieht sich auf die Publikationsqualität. Sie haben in beiden Berichten die gleichen Kriterien angelegt. Da verwundert es doch ein bisschen, dass Sie bei gleichen Kriterien zweimal zu unterschiedlichen Bewertungen kommen, dass Studien vorher und nachher unterschiedliche Mängelgrade aufweisen.

**Stefan Lange:** Wir halten das jetzt fest, dass, wie das bei Ihren Studien der Fall ist, die genaue Kongruenz zwischen jeglichen Publikationen, auch wenn es 100 Publikationen zur gleichen Studie sind, gegeben ist, und werden das dann sehr genau analysieren und feststellen, dass es eine grottenschlechte Qualität hat. Ich glaube, Sie müssen doch einmal auf dem Teppich bleiben. Zu ALLHAT gibt es zahlreiche Publikationen. Dass in einer, die Sie nun herausgegriffen haben, eventuell ein Aspekt in einem Detail, was grenzwertig interessant ist, vielleicht von anderen Publikationen abweicht ... Sie können doch wirklich nicht ernst meinen, dass Sie das als einen Kritikpunkt sowohl an der Studie als auch an den Bericht heranziehen. Damit tun Sie sich wirklich keinen Gefallen, was Bewertungen anderer Studien angeht. Ich wäre da zurückhaltend.

**Heribert Schunkert:** Das war eine sehr interessante methodische Diskussion, die wir hier geführt haben. Wenn ich Ihren Auftrag richtig verstanden habe, geht es aber um eine Nutzenbewertung der Antihypertensiva der ersten Wahl. Vor dem Hintergrund ist meine

Conclusio: Wir haben hier zwei Studien, ANBP-2 und ALLHAT, in denen Diuretika gegen ACE-Hemmer gelaufen sind. In beiden Fällen waren etwa 20 % hinterher jeweils das Kreuzmedikament in der Kombination vorhanden, und die beiden Studien kommen aus klinischer Sicht zu einem unterschiedlichen Resultat. Die eine ist in Ihrem Bericht erwähnt und die andere nicht. Ich als Kliniker habe diese methodischen Unterschiede verstehen können. Die sind natürlich wichtig, um die Qualität von Studien zu bewerten. Auf der anderen Seite geht es hier um eine klinische Entscheidung, welches das Therapeutikum der ersten Wahl ist. Vor dieser Entscheidung treten diese methodischen Nuancen in gewisser Weise zurück, wenn de facto in beiden Studien das Gleiche passiert ist, allerdings mit den unterschiedlichen Resultaten – die eine Studie ist drin und die andere nicht –, sodass ich meine, aus klinischer Sicht – Ihre Frage ist ja aus klinischer Sicht gestellt, einen Rat zu geben, was das Therapeutikum der ersten Wahl ist – sind beide Studien von großer Relevanz und sollten von daher Eingang in diesen Bericht finden.

**Peter T. Sawicki:** Das haben wir tatsächlich schon diskutiert. Herr Rahn hat es ebenfalls gesagt, Sie wissen nicht genau, was wann wo eingesetzt wurde. Sie wissen nicht, ob tatsächlich die Eskalationsschemata gleich waren. Sie wissen nicht, wie das gewesen ist. Das sind alles zu weiche Parameter. Deswegen beschränkt man sich tatsächlich formalistisch am Anfang darauf, ist die Planung der Studie, das Eskalationsschema, gleich in beiden Studien. Man kann bei 2, bei 3 Schluss machen. Man kann auch bei 4 Schluss machen. Das sind alles Werteentscheidungen. Wichtig ist, dass man das, wie man vorgehen will, prospektiv formuliert und nicht anschließend das ändert, weil einem irgendetwas nicht passt.

**Heribert Schunkert:** Der Auftraggeber hat Ihnen ja eine klinische Fragestellung gegeben. Diese klinische Fragestellung ist in beiden Studien in gleicher Weise adressiert worden mit dem gleichen Resultat, was die Verwendung der jeweils anderen Vergleichsmedikation anbetrifft. De facto ist genau das Gleiche in beiden Studien gelaufen. Das Ergebnis ist ein anderes. Aufgrund Ihrer Kriterien ist die eine Studie drin, die andere nicht. Das ist o. k. Aber die klinische Frage, wo der Auftrag letztendlich hinzielt, ist in beiden Studien unterschiedlich beantwortet worden. Damit ist natürlich die Frage, ob da nicht eine Revision der Methodik sinnvoll ist, wenn die klinische Fragestellung, die ja Ihr Auftrag letztendlich darstellt, in den beiden Studien zu einer unterschiedlichen Conclusio führt.

**Peter T. Sawicki:** Das müsste man auf der Ebene der Diskussion, Modifikation des Berichtsplans machen und nicht zum jetzigen Zeitpunkt.

**Steffen Wahler:** Wann wurde der denn erörtert? Sie haben zu Herrn Leverkus gesagt, das hätte er bei der Erörterung des Berichtsplans einbringen müssen. Wann wurde der denn mündlich erörtert?

**Peter T. Sawicki:** Da waren Sie dabei. Das war, als wir zusammen den Berichtsplan mit dem ersten Vorbericht erörtert haben.

**Dieter W. Paar:** Herr Wahler meint den Berichtsplan 2. Wenn wurde dieser erörtert?

**Peter T. Sawicki:** Der Berichtsplan 2 wird nicht erörtert.

**Steffen Wahler:** Das heißt, Herr Leverkus konnte das in der mündlichen Erörterung gar nicht einbringen.

**Peter T. Sawicki:** Was, meinen Sie, konnte er nicht einbringen?

**Steffen Wahler:** Ich wollte nur feststellen, es gab keine mündliche Erörterung beim Berichtsplan 2. Ist das richtig?

**Peter T. Sawicki:** Ich beschreibe Ihnen noch einmal das Verfahren.

**Steffen Wahler:** Das ist doch eine einfache Frage. Sie können Zeit sparen, indem Sie jetzt Ja oder Nein sagen.

**Peter T. Sawicki:** Ich beschreibe Ihnen noch einmal das Verfahren, damit Sie nicht immer wieder nachfragen müssen. Und dann behalten Sie es doch bitte einmal. Berichtspläne werden nie erörtert. Es gibt keine Erörterung von Berichtsplänen. Es gibt eine Erörterung und Stellungnahmeverfahren für vorläufige Berichtspläne, für Berichtsplanentwürfe, und zwar einmal. Dazu können Sie schriftlich und dann später mündlich Stellung nehmen. Erörterungen der fertigen Berichtspläne gibt es nicht, genauso wenig, wie Sie auch keine Erörterungen von Abschlussberichten haben. Das wissen Sie doch. Das ist doch nicht neu für Sie. Sie sind doch schon lange dabei.

**Steffen Wahler:** Aber es gab eine Berichtsplanerörterung?

**Peter T. Sawicki:** Vielleicht lesen Sie es noch einmal nach. Es wird ja alles festgehalten. Ich kann es nicht noch einmal sagen. Oder schauen Sie in unsere Methoden.

**Manfred Anlauf:** Zu dem Punkt Eskalationsschema hätte ich gerne eine Antwort von Ihnen, warum Sie dem Vorschlag, das Eskalationsschema freizugeben, nicht gefolgt sind.

**Joachim Hoyer:** Ich schließe mich der Frage erneut an.

**Dieter W. Paar:** Ich mich auch.

**Andrea Siebenhofer-Kroitzsch:** Weil der Auftrag lautete, das Antihypertensivum der ersten Wahl, das den am besten erwiesenen Nutzen hat, zu evaluieren. Das hat für unsere Vorstellungen nur dann funktioniert, wenn die zusätzliche Eskalation in den unterschiedlichen Therapiegruppen auch gleich war. Wir haben gesagt, wir wollen den Initialeffekt herausfiltern als Antihypertensivum der ersten Wahl, weil alles andere sonst mit verwaschen wäre.

**Manfred Anlauf:** Dann muss man feststellen, dass Ihre Vorstellungen nicht mit den Vorstellungen der meisten hier Anwesenden übereinstimmt.

**Peter T. Sawicki:** Derjenigen, die hier die Stellungnahmen abgegeben haben.

**Heribert Schunkert:** Und der Leitlinien der Fachgesellschaften, weil in den Leitlinien der Fachgesellschaften unter anderem auch eine Kombinationstherapie als Therapie der ersten Wahl vorgesehen ist.

**Andrea Siebenhofer-Kroitzsch:** Da war aber bei uns im Berichtsplan nicht prospektiv formuliert, weil auch die deutsche Hypertonieleitlinie hat ja beschrieben, dass initial mit einer Monotherapie zu beginnen ist – das ist die gängige Art – und alternativ dazu auch einen Kombinationstherapie möglich ist. Für uns war es so, nachdem wir annehmen, dass die Monotherapie primär der Goldstandard ist, haben auch nicht verglichen, ob Monotherapie versus Kombinationstherapie einen möglichen Vorteil bringen würde bei dem Beginn einer antihypertensiven Therapie. Die Fragestellung ist ja nicht aufgetaucht. Die haben wir nicht untersucht, zum Beispiel Beginn initial mit einer Monotherapie versus einer Kombinationstherapie. Das haben wir nicht in dem Bericht angeschaut.

**Karl Heinz Rahn:** Direkt als Antwort: Sie werden es nicht glauben, auch die Hochdruckliga lernt manchmal von Woche zu Woche und von Jahr zu Jahr. Wenn Sie sich die neuen Leitlinien anschauen, da steht sehr klar drin, dass es unter Umständen sinnvoll ist, von vornherein mit einer Kombinationstherapie zu beginnen. Es ist sogar eine Zahl genannt: Wenn der Zielblutdruck mehr als 20/10 mmHg unter dem Ausgangsblutdruck liegt, ist es sehr unwahrscheinlich, dass man den Zielblutdruck durch eine Monotherapie wird erreichen können. Aber ich gebe zu: In dem Moment, wo Sie den Auftrag bekommen haben, war die allgemeine Meinung durchaus anders. Und das ist nicht nur die Meinung der Hochdruckliga, sondern auch die Meinung der europäischen Hypertongesellschaft.

**Heribert Schunkert:** Es steht 2002 in der Leitlinie so drin. Die Kombinationstherapie als primäre Therapie steht in der ESC-Leitlinie schon 2002.

**Karl Heinz Rahn:** Noch eine letzte Ergänzung: Ich habe mit Interesse einen Kommentar von Herrn Cobanian gelesen zu dieser ACCOMPLISH-Studie. Herr Cobanian ist einer der wichtigsten Autoren in der JNC-Leitlinie. Der sagt, es ist jetzt der Moment gekommen, wo man von dem ursprünglichen Postulat Monotherapiebeginn, und im Fall der USA war das immer eine Therapie mit Diuretika, um das zu überdenken und zu modifizieren.

**Peter T. Sawicki:** Darauf kommen wir unter „Verschiedenes“ zu sprechen.

**Joachim Hoyer:** Ich muss das noch einmal unterstützen, was Herr Anlauf gesagt hat. Wir reden jetzt eine ganze Zeit darüber, dass wir als klinische Experten ein Problem mit dem Design haben.

**Peter T. Sawicki:** Meinen Sie mit dem Studienprotokoll oder mit dem Berichtsplan?

**Joachim Hoyer:** Mit dem Berichtsplan.

**Peter T. Sawicki:** Den können wir jetzt hier nicht diskutieren.

**Joachim Hoyer:** Doch, den werden wir hier diskutieren müssen, oder wir stellen fest, Sie haben den festgelegt entgegen den Auffassungen, die Ihnen in der ersten Erörterung gesagt wurden. Ich sehe nicht, wie das Design des Berichts angepasst wurde.

**Peter T. Sawicki:** Ich muss Sie unterbrechen. Wir diskutieren jetzt den Vorbericht und nicht den Berichtsplan.

**Joachim Hoyer:** Dann stellen wir fest: Der Auftrag war Ersttherapie und Sie haben daraus Monotherapie gemacht. Ersttherapie ist, wie wir jetzt auch in ACCOMPLISH sehen, sehr modern Kombinationstherapie. Sie haben durch das Design verhindert, dass sich eine bestimmte Substanz durch die freie 2-Step-2-Medikation optimieren lässt. Denn das wissen wir doch alle, dass bestimmte Medikamente optimierbar sind durch eine Zusatzmedikation. Das haben Sie aber unterbunden und stützen sich auf eine ALLHAT-Studie, die völlig abstruse Zusatzmedikationen hat. Ich glaube schon, dass das gesagt werden muss.

**Peter T. Sawicki:** Ich kann keine Wortmeldungen mehr zum Berichtsplan zulassen. Wir haben eine Trennung der Diskussion. Wir diskutieren die Berichtspläne zuerst. Dann schließen wir das ab. Und dann diskutieren wir das nicht noch einmal. So ist das Vorgehen. Wenn Sie damit nicht einverstanden sind, dann sind Sie damit eben nicht einverstanden. Das wird dann auch hier festgehalten. Aber trotzdem gehen wir so vor, wie unsere Methoden das beschreiben.

Ich rufe auf:

### **Tagesordnungspunkt 3:**

#### **Klasseneffekt**

Was möchten wir da wissen?

**Max Pittler:** Für die Nutzenbewertung wurde ein Klasseneffekt angenommen, solange keine klare Evidenz vorhanden war, die dieser Annahme widerspricht. Es wurden daher gemeinsame Analysen für Wirkstoffgruppen durchgeführt. Beim Vorliegen von Heterogenität wurde die Bewertung innerhalb einer Wirkstoffgruppe differenziert nach Wirkstoffen vorgenommen. Es wird von einigen Stellungnehmenden geäußert, dass die Annahme eines Klasseneffekts zweifelhaft sei. Dies führe zu einem Ungleichgewicht in der Nutzenbewertung und ließe keine differenzierte Betrachtung innerhalb der Wirkstoffklassen zu. Unsere Frage: Denken Sie, dass es grundsätzlich besser wäre, die Wirkstoffe genau zu benennen und die Effekte nicht innerhalb einer Klasse zu übertragen?

**Joachim Hoyer:** Es gibt natürlich verschiedenste Substanzen innerhalb einer Substanzklasse. Aber in einer Substanzklasse ist es von Bedeutung. Ich hätte erwartet, dass das von Ihnen gemacht wird. Darauf ist in der ersten Erörterung auch hingewiesen worden. Im Bereich Diuretika – das wissen Sie sicherlich auch; das haben Sie überprüfen können – werden in ALLHAT und den anderen großen Studien Diuretika benutzt, die in Deutschland nicht benutzt werden. „Nicht“ heißt mit einem Marktanteil von weniger als 5 %. Das würde ich auch kritisieren. Aber das ist eine Realität. Man hätte es differenzieren müssen. Es gibt erhebliche Unterschiede in den Thiaziddiuretika. Das darf man nicht vergessen. Das ist meine Meinung als Hypertonie- und nephrologischer Experte. Ich halte das für wichtig. Es hätte kommentiert werden sollen. Der Kommentar hätte uns geholfen. Er hätte vielleicht sogar dazu geführt, dass man sich anpasst. Die ALLHAT-Studie ist mit einem sehr guten Diuretika gemacht worden. Das ist einfach anders als die Thiazide, die in Deutschland genutzt werden.

**Peter T. Sawicki:** Können Sie Wirkstoffnamen nennen, wo Sie meinen, dass es keine Äquivalenz gibt?

**Joachim Hoyer:** Hydrochlorothiazid hat eine andere Halbwertszeit, eine andere Wirkstärke. Da ist möglicherweise das Chlorthalidon überlegen. Die Frage ist ja, gibt es Substanzklassen, wo man das unterscheiden könnte oder sollte? Ich glaube, bei den Diuretika ist das so. Bei den anderen weiß ich es nicht. Natürlich gibt es einen ACE-Hemmer, den keiner mehr wegen seiner schlechten Halbwertszeit benutzt. Da würde ich das nicht sehen. Aber hier ist eine Substanzklasse, wo es von Vorteil ist. Das würde die Akzeptanz des ganzen Vorberichts stärken, wenn das gemacht werden könnte.

**Peter T. Sawicki:** Das ist ein wertvoller Hinweis.

**Karl Heinz Rahn:** Eine Ergänzung hierzu: Herr Hoyer, ich stimme Ihnen, was die Diuretika betrifft, voll zu. Es gibt da sogar eine Studie mit 24-Stunden-Blutdruckmessung, die 2006 in Hypertension erschienen ist, wo Chlorthalidon in den üblichen Dosen auch während der Nachtstunden den Blutdruck ausreichend senkt, während das Hydrochlorothiazid das nicht tut. Das könnte ein Teil von Unterschieden, die man mit unterschiedlichen Thiaziddiuretika oder Analoga mit dem Chlorthalidon erreicht, erklären.

**Ulrike Osowski:** Das ist die Studie von Ernst.

**Thomas Mengden:** Ich habe auch noch eine Bemerkung zu den Klasseneffekten, weil es eine wichtige praktische Relevanz hat. Es werden ja nur Chlorothiazid verschrieben, nicht das Chlorthalidon. 12,5 mg Chlorthalidon entsprechen nicht der gleichen Wirkung, wenn man die gleiche Dosierung nimmt. Dazu gibt es auch noch eine zweite Untersuchung im *Journal of Hypertension* 2004, die das noch einmal explizit untersucht hat, Chlorthalidon gegen Hydrochlorothiazid. Zusammenfassend kommt man zu dem Ergebnis, dass die antihypertensive Wirksamkeit von Chlorthalidon 1,5- bis 2-fach höher ist als Hydrochlorothiazid, was auch die ALLHAT-Autoren noch einmal kommentieren. Ich meine, das sollte man aufnehmen.

**Stefan Lange:** Das nehmen wir gerne zur Kenntnis: Chlorthalidon ist ein exzellentes Diuretikum. Man kann Sie ja fragen, warum es in Deutschland nicht verordnet wird.

**Manfred Anlauf:** Ich habe die Verordnungszahl: Für das Chlorthalidon sind das 1,5 % der definierten Tagesdosen mit Thiazide, während es für das HCT 69 % sind. Es ist zugelassen, wird aber nicht beworben.

**Stefan Lange:** Für mich war nur die Frage, warum das so ist. Das ist ja eigentlich schade.

**Manfred Anlauf:** Ja, das ist schade.

**Karl Heinz Rahn:** Eine unmittelbare Antwort auf Ihre Frage, Herr Lange: Ich kann mich noch sehr gut an die Diskussionen Chlorthalidon gegenüber anderen Thiaziddiuretika erinnern, die vor 20 Jahren stattgefunden haben. Da ist immer als Nachteil von Chlothiazid gerade das, was wir jetzt als Vorteil nennen, die lange Halbwertszeit, genannt worden. Es wurde gesagt, wenn sie erst einmal eine Hypokaliämie bekommen haben, dann dauert die sehr viel länger an als im Falle der mittellang wirkenden Thiazide wie Hydrochlorothiazid oder Bentroflumethiazid. Das ist damals die Überlegung gewesen. Jetzt muss man das vielleicht revidieren, indem man sagt: Diese lange Halbwertszeit hat nicht nur Nachteile, sondern auch Vorteile, indem man eine gute, gleichmäßige blutdrucksenkende Wirkung bekommt.

**Stefan Lange:** Für mich schließt sich eine weitere Frage an. Das sind jetzt mehr oder weniger theoretische Überlegungen, also dass Blutdrucksenkung in der Nacht möglicherweise eben nicht so gut kontrolliert wird unter den Thiaziddiuretika. Es wäre schon spannend zu wissen,

ob es denn Untersuchungen gibt, die dann auch in den patientenrelevanten Endpunkten einen Unterschied belegen zwischen Chlorthalidon und dem Hydrochlothiazid.

**Manfred Anlauf:** Nein, gibt es nicht.

**Thomas Kaiser:** Aber wenn es das nicht gibt: Es gibt sicherlich innerhalb der anderen Wirkstoffklassen, die untersucht worden sind, Unterschiede bezüglich der Parameter, die Sie jetzt genannt haben, bei den Wirkstoffen, die sich in den Wirkstoffgruppen befinden. Halbwertszeit ist ja so ein Punkt. Aber dann verstehe ich – vielleicht ist es auch nicht so gemeint – nicht das Argument, dass man das zwar bei Diuretika, aber bei anderen Wirkstoffgruppen so nicht machen sollte, sondern dass man dann eigentlich für die anderen Wirkstoffgruppen – das wäre auch unproblematisch möglich – beschreibt, für welche der Wirkstoffe innerhalb dieser Wirkstoffgruppen Studien vorliegen, die den entsprechenden Effekt zeigen. Das wäre doch ein interessanter Punkt.

Eine zweite Frage, die ich habe – das ist aufgrund der Unkenntnis der aktuellen Leitlinien –, ist: Haben Sie denn Chlorthalidon in den Leitlinien so explizit hervorgehoben unter den Diuretika und, wenn nein, warum nicht?

**Karl Heinz Rahn:** Nur erwähnt.

**Joachim Hoyer:** Wir machen keine Präferenz in der Ersttherapie für ein Diuretikum AT-Blocker. Aber innerhalb des Vorberichts gibt es diese Tendenz, zu sagen, Diuretika sind in keiner Qualität unterlegen und in einigen überlegen. In dem Moment, wo ich eines hervorhebe, dann hätte ich mir erhofft, dass es differenziert wird, weil dann die Akzeptanz des Vorberichts erhöht wird.

**Peter T. Sawicki:** Das ist wertvoll. Das nehmen wir auf.

**Stefan Lange:** Eine Nachfrage an Herrn Hoyer: Das finde ich nicht ganz schlüssig. Sie sagen, wir machen keine Präferenz, deswegen ist es uns egal. Wir machen die Präferenz, deswegen soll es nicht egal sein.

**Joachim Hoyer:** Es tritt in den Hintergrund.

**Karl Heinz Rahn:** Direkt zu Ihnen, Herr Kaiser, ob das in den Leitlinien berücksichtigt ist: Da steht sehr wohl drin, dass es ein Thiazidanalogen gibt, das Chlorthalidon, das eine sehr lange Halbwertszeit hat. Da steht auch drin: Das hat den Vorteil einer zuverlässigen, lang wirkenden Blutdrucksenkung, aber den potenziellen Nachteil, dass eventuelle Nebenwirkungen bei Laborparametern auch besonders lange anhalten. Zu dem Zeitpunkt, als die neue Form der Leitlinien geschrieben worden ist – das war der Stand Ende Juni 2008 –, hat es keine Endpunktstudien gegeben, woraus man einen Unterschied zwischen den lang und den mittellang wirkenden Thiaziddiuretika und Analoga finden konnte.

Jetzt eine Antwort auf die Frage von Herrn Lange, ob es Endpunktstudien gibt: Herr Lange, wenn Sie sich die neue ACCOMPLISH-Studie betrachten, da kann man sagen, da ist ein Widerspruch zu dem Ergebnis von ALLHAT. In ACCOMPLISH ist das Diuretikum in der Kombination mit einem ACE-Inhibitor dem Kalziumantagonisten überlegen gewesen. In ALLHAT ist das Diuretikum in vielen Parametern, die bestimmt worden sind, gleichwertig gewesen mit einem Kalziumantagonisten. Woran kann das liegen?

**Peter T. Sawicki:** Sie meinen wahrscheinlich den Kalziumantagonisten. Der ACE-Hemmer war ja in beiden Gruppen bei ACCOMPLISH.

**Karl Heinz Rahn:** Der war ja die Basis.

**Peter T. Sawicki:** Sie haben „ACE-Hemmer“ gesagt.

**Karl Heinz Rahn:** Wir vergleichen jetzt das Diuretikum mit dem Kalziumantagonisten.

**Peter T. Sawicki:** Sie hatten „ACE-Hemmer“ gesagt.

**Karl Heinz Rahn:** Entschuldigung. Eine Erklärungsmöglichkeit ist in der Tat, dass in ACCOMPLISH das Ergebnis zum Nachteil des Diuretikums ausgeht, dass das daran liegt, dass ein Diuretikum verwendet worden ist mit einer relativ kurzen Halbwertszeit und einer relativ kurzen Wirkungsdauer. Das wäre ein Hinweis aus einer Endpunktstudie, dass da sehr wohl Unterschiede zwischen den Diuretika bestehen.

**Peter T. Sawicki:** Das könnte die Erklärung sein.

**Thomas Mengden:** Herr Kaiser, Sie hatten nach den Klasseneffekten für andere Basissubstanzen gefragt. Die gibt es natürlich. Vorausschicken möchte ich, dass es eine Reihe von Studien gibt, die gezeigt haben, dass die Langzeitblutdruckmessung in jeder Hinsicht, auch mit harten Endpunkten, der Praxisblutdruckmessung überlegen ist, wenn es um die Beurteilung von Antihypertensiva geht. Es wurde im New England Journal of Medicine vor zwei oder drei Jahren dazu eine Studie veröffentlicht, wo man ganz klar gezeigt hat, dass Sie die Praxisblutdruckmessung, was prognostische Wertigkeit anbelangt, eigentlich vergessen können. Langzeitblutdruckmessung sticht immer Praxisblutdruckmessung. Wenn Sie sich dann in Bezug auf Ihre Frage innerhalb der Klasse die Unterschiede bezüglich Langzeitblutdruckmessung anschauen, dann werden Sie sehen, dass es Substanzen gibt, die in der Praxisblutdruckmessung gleiche Wirksamkeit zeigen, aber in der Langzeitblutdruckmessung ganz unterschiedliche Wirksamkeit, woraus ich die Schlussfolgerung ziehen würde – das macht man im klinischen Alltag auch so –, dass wir in jeder Klasse die Substanz verordnen, die die längste Wirksamkeit hat und wo durch Studien mit Langzeitblutdruckmessung belegt ist, dass diese Substanz besser wirkt.

**Manfred Anlauf:** Ich möchte noch etwas zu Herrn Kaiser sagen. Herr Kaiser und Herr Lange, bei der Frage, ob es direkte Vergleiche mit harten Endpunkten gibt zu dieser Frage,

müssen Sie sich klarmachen, dass es ein Interessenbias unserer Evidenzbasis gibt. Es wird sich der Hersteller eines neuen ACE-Hemmers nicht unbedingt mit seinem engsten Verwandten vergleichen wollen, sondern er wird klassenübergreifende Vergleiche machen. Soweit ich die Historie der Studien übersehe, ist das immer so gewesen. Das bedeutet aber auch, dass Sie für die Schlussfolgerung beispielsweise der Frage, ob Chlorthalidon besser als die anderen Thiazide ist, auf indirekte Beweisführung angewiesen sind. Sie müssen dann solche Dinge wie beispielsweise die Studie von Ernst rekrutieren und sagen, hier ist ein Beleg dafür, der dafür spricht, dass möglicherweise hier eine Besonderheit für das Chlorthalidon vorliegt. Da kommen Sie nicht umhin, von dem Prinzip der kontrollierten Studie abzuweichen und indirekte Beweisführung zu machen.

**Peter T. Sawicki:** Das ist im Prinzip richtig, was Sie sagen. Aber ist das nicht eine Überforderung? Sie machen ja keine Leitlinien. Wäre das nicht etwas, was wir dem Gemeinsamen Bundesausschuss nur allgemein empfehlen würden? Wie und bei welchen Patienten man welche Diuretika wann einsetzt, das ist doch eigentlich praktische Therapie. Das müsste man doch den Fachgesellschaften überlassen.

**Manfred Anlauf:** Es geht hier eigentlich nur um eine grobe Gruppierung. Sie müssen sagen: In Deutschland werden 1,6 % der Patienten mit Chlorthalidon behandelt. Die Studien, die wir ausgewertet haben, sind – Karin Rossol-Haseroth: das sage ich über den Daumen gepeilt – in 60 % der Fälle mit dem Chlorthalidon gemacht worden. Das kann möglicherweise folgende Konsequenzen haben. Das muss man nicht für jede Substanzgruppe unterteilen.

**Peter T. Sawicki:** Das können wir schreiben. Das wird aber für die Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses, glaube ich, irrelevant sein. Aber in den Text kann man das selbstverständlich aufnehmen.

**Joachim Hoyer:** Nur weil es angesprochen wurde: Ich sehe bei den Diuretika die Möglichkeit, dass es Wirkunterschiede gibt. Sie dürfen nicht vergessen, dass es dadurch auch Nebenwirkungsunterschiede geben kann. Und diese sind für das Chlorthalidon nicht geklärt. Das ist einer der Nachteile, weswegen das in den Guidelines ... Wir differenzieren das nach diesen Substanzen. Aber in der Empfehlung differenzieren wir es nicht. Therapeutisch muss man es differenzieren. Ältere Patienten haben eine höhere Gefahr von Hyponatriämien, besonders in der warmen Jahreszeit. Ein kluger Doktor setzt dann ein Chlorthalidon nicht ein, weil er zu viele Probleme hat.

Das Zweite, weswegen Thiazide so hoch genutzt werden, ist einfach die Historie. Der Goldstandard ist Betablocker mit Thiaziden. Das ist eigentlich die ursprüngliche Standardtherapie für Hypertonie gewesen. Da hat man natürlich zweifach dosiert. Dann kommen Sie mit dem Thiazid völlig klar zurecht. Das ist gar keine Frage. Das ist einer der Hintergründe dafür. Man kann jetzt nicht einfach sagen, es wirkt stärker und länger, weswegen es besser ist. Dazu gibt es eine differenziertere Meinung. Deswegen befürworte ich es, dass es auch im Bericht differenziert wird.

**Peter T. Sawicki:** Das nehmen wir auf.

**Stefan Lange:** Ich glaube, dass das aber – das gilt auch für die Empfehlung von Herrn Anlauf – für diesen Bericht anderweitig Konsequenzen hat. Ich kann mir vorstellen, dass es auch zu den anderen Wirkstoffgruppen – ACE-Hemmer, AT-II-Rezeptoragonisten – dann Verordnungsdaten gibt, die nicht mit in Studien untersuchten Wirkstoffen in Einklang zu bringen sind. Ob das so optimal ist, mag dahingestellt sein. Aber das wäre eine vernünftige Konsequenz. Dann werden wir eben feststellen, dass manche Wirkstoffe gar nicht endpunktstudienmäßig untersucht worden sind und wir das entsprechend infrage stellen müssen.

**Peter T. Sawicki:** Klar, das kann ja nicht nur für eine Wirkstoffgruppe gelten. Wenn, dann muss das für alle gelten.

**Karl Heinz Rahn:** Eine direkte Antwort: Das ist bei anderen Substanzklassen durchaus so und berücksichtigt worden. Die Stellungnahme der Kardiologen ist: Kurz wirksame Kalziumantagonisten sollten nicht bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit gegeben werden, während lang wirksame dabei durchaus indiziert sind.

Eine Ergänzung zu Ihnen, Herr Hoyer: Der Grund dafür, weswegen man für die Kombination mit Betablockern die mittellang wirkenden Thiazide gewählt hat, ist, weil man dann etwa vergleichbare Halbwertzeiten beim Betablocker und beim Thiazid hat. Es ist ein allgemeines Prinzip in der Pharmakotherapie, man kombiniert nicht gerne ein Mittel mit einer kurzen Halbwertzeit mit einem Mittel, das eine sehr lange Halbwertzeit hat. Das soll sich in etwa entsprechen. Das war eigentlich der Hintergedanke.

**Julia Möbius:** Um noch einmal die Frage von Herrn Pittler von Anfang dieses Punktes aufzugreifen, ob die Substanznamen in die Nutzenbewertung mit aufgenommen werden sollen: Ja, bis ins Fazit hinein. Es ist zu berücksichtigen, dass zu verschiedenen Substanzen verschiedene Erkenntnisse bei verschiedenen Patienten gewonnen worden sind. Das heißt, es gibt Patientenpopulationen, die sich unterscheiden. Man muss deshalb klar und sauber bis ins Fazit erkennbar zeigen, mit welcher Substanz bei welcher Patientenpopulation welcher Nutzen erzielt werden konnte, denn die Nutzenbewertung umfasst ja durchaus auch Endpunkte, die nicht alleine den Blutdruckwert betreffen, sondern ein Zusatznutzen, der ja vorhin auch im Gespräch war, ist ja bei vielen Antihypertensiva in verschiedener Form vorhanden. Um das differenzierter darzustellen, wäre es sinnvoll, diese Differenzierung in der Nutzenbewertung selbst vorzunehmen.

**Peter T. Sawicki:** Vielen Dank, dass Sie bei diesem Tagesordnungspunkt auf die eigentliche Frage eingegangen sind.

**Manfred Anlauf:** Ich würde eher ein komplementäres Vorgehen vorschlagen, dass man nämlich die Substanzen auflistet, für die es keine Endpunktstudien gibt. Wenn Sie jetzt einen

guten Klasseneffekt beschreiben, dann könnte es durchaus sein, dass man jetzt den nächsten XY herstellt und sagt: Dafür sind ja hervorragende Klasseneffekte beschrieben. Das wird auch für unsere Substanz so zutreffen. – Wir sind gebrannte Kinder, wenn man sich die Geschichte der Betablocker ansieht. Hier hat es Katastrophen gegeben. Und solche Katastrophen – auch bei Kalziumantagonisten – sind immer möglich.

**Peter T. Sawicki:** Also eine Positivliste oder eine Negativliste?

**Manfred Anlauf:** Nein, nur eine Liste.

**Peter T. Sawicki:** Was soll auf dieser Liste stehen?

**Manfred Anlauf:** Das ist eine Liste der Substanzen, die nie mit Endpunktstudien untersucht worden sind.

**Andrea Pahor:** Wobei nach den Kriterien von IQWiG keine Endpunkte ...

**Manfred Anlauf:** Es ist ja so, dass sich das IQWiG durchaus eine ganze Reihe von Studien angesehen und dann, begründet in dem engen Kriterium, verworfen hat. Ich meine, man sollte ruhig fairerweise sagen, wo überhaupt Endpunktstudien gemacht worden sind. Dass sie jetzt für diese Entscheidung nicht herangezogen worden ist, ist ein zweiter Gesichtspunkt.

**Stefan Lange:** Der Punkt ist natürlich hier relativ einfach zu lösen. Ob man sagt, man schreibt die auf, für die keine Endpunktstudien vorliegen, das ist vielleicht ein bisschen kritisch, weil das ja unter Umständen nicht abschließend und erschöpfend sein kann. Umgekehrt wäre es vielleicht günstiger, wenn man schriebe, welche Substanzen in diesen Studien, die in diesen Bericht eingeschlossen werden konnten, untersucht worden sind. Aber das kann man sich überlegen.

Ich meine aber, dass man sich darüber hinaus schon überlegen muss, ob das wirklich gut ist. Das hat ja eine gewisse Signalwirkung. Sie haben Katastrophen aus der Vergangenheit angesprochen. Wenn man das jetzt ein bisschen weiter sieht; das betrifft ja den Aspekt der Übertragbarkeit. Das ist ein Aspekt der Übertragbarkeit, ob es Klasseneffekte gibt. Andere Aspekte könnten betreffen: das Alter, die Ethnie, das Geschlecht, alles Mögliche. Wenn wir zunächst einmal nicht davon ausgehen, dass Ergebnisse aus Studien übertragbar sind, dann bekommen wir ein Riesenproblem. Das ist die Konsequenz, Herr Anlauf. Das ist der erste Schritt, den man macht. Unser Vorgehen ist eigentlich, wenn es gute Anhalte dafür gibt, dass es nicht übertragbar ist, weil Studienergebnisse heterogen sind, dann beschreiben wir das auch. Wenn es keine guten Anhalte dafür gibt aus den Studienergebnissen, dann gehen wir zunächst einmal davon aus, dass es übertragbar ist. Das andere Vorgehen ist sehr schwierig und wird, wenn man einmal damit beginnt, möglicherweise ein echtes Problem darstellen.

**Manfred Anlauf:** Ich glaube, bei der Substanzgruppe, mit der wir es hier zu tun haben, kann man das guten Gewissens machen, wie wir es vorgeschlagen haben – positiv, negativ, das sei

dahingestellt –, weil es für uns entscheidend wichtig ist, ob mal eine Nutzen-Schaden-Bilanz aufgemacht worden ist, selbst wenn eine Substanz wie z. B. das Bisoprolol nie in Endpunktstudien zur Hypertonie eingesetzt wurde, sondern nur bei Herzinsuffizienzstudien geprüft wurde. Es lassen sich auch noch andere Beispiele finden. Es ist beispielsweise die Katastrophe mit dem Kalziumantagonisten durch eine Herzinsuffizienzstudie zutage getreten. Das ist nach wie vor der wichtigste Test. Das ist das Feuer, durch das eine Substanz geht. Es ist für mich als Kliniker extrem wichtig zu wissen, ob eine Substanz einmal durch ein solches Langzeitfeuer gegangen ist oder nicht. Ich würde die anderen Gesichtspunkte dann als sekundär betrachten.

**Peter T. Sawicki:** Practolol ist ein anderes Beispiel?

**Manfred Anlauf:** Ja, Practolol ist ein anderes Beispiel. Es kommt nicht alles raus bei Studien. Bei Mibefradil ist es in den Studien rausgekommen. Bei Practolol ist es durch Studien nicht rausgekommen, sondern das sind Beobachtungen bei Patienten gewesen.

**Peter T. Sawicki:** Weil das so ein besonderes Ereignis war. Retrolentale Hyperplasie ist ja etwas ganz Besonderes. Wenn es Herzinfarkte verursacht hätte, hätten wir das wahrscheinlich nicht rausgekriegt.

**Wenefrieda Smolka:** Ich habe zwei Beiträge. Ich hätte sie unter TOP 3 „Klasseneffekt“ einsortiert.

Der eine Punkt ist ein Punkt zu den Schadenspotenzialen hinsichtlich der Wirkstoffklassen. Für uns ist nicht nachvollziehbar, dass die drei im Vorbericht eingeschlossenen Studien mit dem Angiotensin-II-Antagonisten, die laut Vorbericht keine oder nur leichte Mängel aufwiesen, auf Seite 202 plötzlich mit – ich zitiere – „mangelhaften Datenlage hinsichtlich der Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse, schwerer unerwünschter Ereignisse sowie therapieassoziierter Ereignisse behaftet sein sollen“. Hinsichtlich der LIFE-Studie ist auf Seite 147 im Vorbericht die Datenlage sehr detailliert dargelegt. Deswegen schlagen wir die Aufnahme der Verträglichkeitsvorteile der Angiotensin-II-Antagonisten gegenüber Betablockern in die Zusammenfassung und ins Fazit vor.

Die Reduktion der Aussage im Vorbericht auf – ich zitiere – „*bei der Gegenüberstellung von Nutzen oder Schaden der untersuchten Wirkstoffgruppen waren lediglich bereits bekannte Nebenwirkungen zusammenfassbar*“. Das ist für uns fragwürdig, denn eine sogenannte Bekanntheit ändert ja nichts an den Verträglichkeitsvorteilen. Zudem ist uns nicht klar, ob die Adressaten des Berichts, die ja nicht alle notwendigerweise Ärzte oder Pharmakologen sind, die Nebenwirkungsprofile wirklich kennen.

Das war der erste Punkt.

**Peter T. Sawicki:** Gibt es dazu Kommentare? – Das ist nicht der Fall. Ins Fazit werden Schadensaspekte durchaus aufgenommen.

**Wenefrieda Smolka:** Der zweite Punkt geht zur Evidenzlage für die Angiotensin-II-Antagonisten jetzt relativ zu anderen Wirkstoffklassen. Das betrifft ebenfalls das Fazit auf Seite 229. Dort steht:

„Für die Angiotensin-II-Antagonisten lagen insgesamt die wenigsten direkten Vergleichsstudien vor. Insgesamt wurden nur drei relevante Studien zu dieser Wirkstoffgruppe identifiziert.“

Auf Seite 60 im Vorbericht steht, dass alle relevanten Studien einer Qualitätsbewertung unterzogen werden, und Studien, deren Qualität mit groben Mängeln behaftet sind, werden als fragwürdig bezüglich ihrer Gesamtaussage angesehen. Jetzt haben wir uns die Studien pro Wirkstoffgruppe angesehen, die nicht mit groben Mängeln im Vorbericht klassifiziert waren. Da haben wir festgestellt, dass die Angiotensin-II-Antagonisten tatsächlich, wie im Fazit angegeben, mit drei Studien vertreten sind. Allerdings waren auch die Diuretika, ACE-Hemmer und Betablocker mit drei Studien vertreten. Da stellen wir fest, dass die Angiotensin-II-Antagonisten hinsichtlich der Anzahl der im Vorbericht inkludierter und qualitativ akzeptabler Studien keine Alleinstellung haben. Wir würden daher vorschlagen, dass der im Fazit auf Seite 229 formulierte Satz geändert wird in:

„Für die Angiotensin-II-Antagonisten lagen insgesamt 3 direkte Vergleichsstudien mit akzeptabler Qualität vor. Das Gleiche trifft für Diuretika, ACE-Hemmer und Betablocker zu.“

**Peter T. Sawicki:** Das haben Sie uns nicht geschrieben?

**Wenefrieda Smolka:** Wir haben es nicht in der Ausführlichkeit, ich glaube, nicht in der Begründungstiefe geschrieben, sodass wir dachten, wir bringen es hier noch einmal vor.

**Peter T. Sawicki:** Das ist jetzt hiermit festgehalten. Damit haben wir TOP 3 abgehandelt.

Ich rufe auf:

#### **Tagesordnungspunkt 4:**

##### **Verschiedenes**

Hier sind 2 Wünsche vorgebracht worden. Wir können natürlich noch weitere hinzunehmen. Der erste Wunsch stammt von Herrn Rahn, nämlich weitere Studien. Sie sagten, dass unsere Recherche bis 2005 gegangen ist und danach nicht mehr geschaut wurde. Können wir dazu etwas sagen?

**Stefan Lange:** Es gab ja eine Nachrecherche Ende 2007. Dort wurden gemäß den hier verwendeten Ein- und Ausschlusskriterien keine weiteren relevanten Arbeiten identifiziert.

**Karl Heinz Rahn:** Wir meinen ja nur in diesem Jahr. In diesem Jahr sind ja wichtige Studien erschienen, HYVET und jetzt ACCOMPLISH.

**Stefan Lange:** ACCOMPLISH würde ja nicht unseren Kriterien entsprechen.

**Karl Heinz Rahn:** Ich meine aber, Sie sollten dazu Stellung nehmen. Sie können sagen, das entspricht nicht dem Design unserer Untersuchung, aber es ist doch eine wichtige Studie.

**Stefan Lange:** Man muss fairerweise sagen, das war vor einer Woche. Der Vorbericht liegt schon etwas länger vor.

**Joachim Hoyer:** Fairerweise muss man sagen: Sie wissen, wann die Studien beendet werden. Sie wissen, wann die veröffentlicht werden. Es wäre eine Überlegung gewesen, ob man den Vorbericht nicht hätte stärken können, indem man nicht im September veröffentlicht, sondern im Januar. Für die Hypertensiologen sind das wichtige Studien. Wir haben darauf Jahre gewartet. Wir haben Jahre auf ONTARGET-Ergebnisse gewartet. Wir wussten, dass die ACCOMPLISH-Ergebnisse kommen. Warum hätte man mit dem Vorbericht nicht warten können? Dies hätte den Vorbericht sehr gestärkt. Sie gehen jetzt möglicherweise mit einem Vorbericht heraus, wo wir von unseren Kollegen zu viele Kommentare hören, das sei veraltet. Sie werden natürlich sagen, das konnte man nicht anders. Ich weiß es nicht. Unser Gefühl ist, man hätte das Timing klüger wählen können. Sie haben eben erneut sagen müssen, das Design von 2005, da konnten die neuen Studien nicht inkludiert werden. Das ist doch erneut die Frage, warum die modernen Studien so sind, dass Ihr Design darauf keinen Treffer hat. Das sollte hinterfragt werden.

**Peter T. Sawicki:** Wollen wir wirklich was dazu sagen?

**Thomas Kaiser:** Das ist eine andere Fragestellung. Dann können Sie nie eine Leitlinie veröffentlichen. Ich gehe davon aus, dass in Ihrer Leitlinie die ACCOMPLISH-Studie nicht beinhaltet ist. Davon gehe ich aus. Aber sollen wir deswegen sagen, dass Ihre Leitlinien nicht veröffentlicht werden sollen? Das ist doch absurd.

**Joachim Hoyer:** Nein, das ist nicht absurd. Sie können es gleich kommentieren. Wir verbreiten es mit einem Kommentar. Wir laufen auch nicht jeder Studie hinterher. Aber hier sind wesentliche Studien nicht inkludiert worden.

**Thomas Kaiser:** Das wird jetzt in die Diskussion bei uns aufgenommen.

**Karl Heinz Rahn:** Herr Kaiser, wir haben aber angegeben, die Literatur, die bis zum 30. Juni 2008 erschienen ist, ist berücksichtigt worden. Das sollten Sie auch tun. Dann weiß jeder, ONTARGET ist nicht dabei, ACCOMPLISH ist nicht dabei.

**Thomas Kaiser:** Dafür haben wir doch das Stellungnahmeverfahren.

**Karl Heinz Rahn:** Noch eine ergänzende Bewertung zu ACCOMPLISH. Wenn Sie nun nach allem, nach Anhörungen, Stellungnahmen, zu dem Schluss kommen, die Diuretika sind die Mittel, die man zunächst einmal bei der Behandlung von Hypertonikern einsetzen sollte, wenn Sie auf der anderen Seite zu dem Schluss kommen, die Ergebnisse von ACCOMPLISH muss man berücksichtigen, das ist eine solide Studie mit klaren Ergebnissen: Wie soll das praktisch vor sich gehen? Würde dann die Empfehlung an den Arzt lauten: Fang an mit einem Diuretikum und in dem Moment, wo eine Zweierkombination nötig ist – das ist bei 70 % der Hypertoniker der Fall –, dann setze das Diuretikum ab und mache eine Zweierkombination, beispielsweise ACE-Inhibitor und Kalziumantagonist?

**Stefan Lange:** Ich glaube, es ist etwas schwierig, auf die letzte Frage einzugehen. An Herrn Hoyer, ob wir das gewusst haben oder nicht, wann die Studie veröffentlicht worden ist: Ich glaube, das übersteigt selbst die Fähigkeiten des Instituts.

**Joachim Hoyer:** Das kann man nachlesen.

**Stefan Lange:** Ich glaube nicht, dass die mit dem New England Journal einen Vertrag haben.

**Joachim Hoyer:** Doch. Das CDC achtet darauf, dass die Studien zeitgerecht veröffentlicht werden.

**Stefan Lange:** Das ist mir neu. Ich wusste nicht, dass man mit dem New England Journal vereinbaren kann, dann und dann wird die Studie veröffentlicht, auch ohne dass es ein Peer-Review durchlaufen hat. Aber das kann ja sein.

**Joachim Hoyer:** Das kann nicht sein, das ist so.

**Stefan Lange:** Wir haben – das ist ja nicht der erste Bericht, den wir machen – durchaus auch in anderen Bereichen die Überlegung gehabt, auf Studienergebnisse zu warten. Das Dumme ist, dann werden die blöderweise doch nicht publiziert, weil es nicht angenommen oder weil irgendein Reviewer doch noch irgendetwas quersitzen hat. Dann wartet man bis Januar, Februar, März usw. Aber wir haben das jetzt mitgenommen.

**Peter T. Sawicki:** Das ist doch kein Problem. Wir können das in den Abschlussbericht aufnehmen.

**Joachim Hoyer:** Erstens: Das weiß man. Die müssen heutzutage zeitgerecht veröffentlicht werden. Sie kennen das gerade: Auf einer anderen Medikation, einer völlig anderen Indikation wird gerade von der Aufsichtsbehörde forciert, dass es veröffentlicht wird. Deswegen werden die Dinge ja angemeldet. Die Pflicht ist, zeitgerecht zu veröffentlichen. Hier war es für beide Studien klar. Man kann es nachgucken, wann die beendet werden. Als Hinweis: Sie hätten es zumindest kommentieren müssen, dass es Studien gibt, die nicht inkludiert sind, die das und das machen. Es reicht nicht nur aufzuschreiben, es sind die und die nicht inkludiert. Man kann zumindest sagen, was darin gemacht wurde, damit einer, der den Bericht mit Interesse liest, wirklich etwas davon hat.

**Peter T. Sawicki:** Kennen Sie die Ergebnisse der ACCOMPLISH-Studie vor der Veröffentlichung?

**Karl Heinz Rahn:** Abstract.

**Joachim Hoyer:** Sie haben jedenfalls mehr Möglichkeiten, das zu erfahren. Das hätte doch den ganzen Bericht gestärkt. So werden wir herumlaufen und sagen, ACCOMPLISH ist nicht drin.

**Peter T. Sawicki:** Das ist ja ein Vorbericht, also ein vorläufiges Papier. Wir werden ja einen Abschlussbericht publizieren. Da werden die Studien auch diskutiert werden. Nur da werden wieder andere Studien nicht drin sein, und die werden auch nicht mehr reinkommen, weil der Abschlussbericht nicht mehr umgearbeitet wird. Das ist ja das Problem.

**Siegfried Eckert:** Zu Herrn Kaiser: Wir haben sehr wohl die neueren Studien berücksichtigt in unserer überarbeiteten Leitlinie ESC auf Seite 38, sowohl ONTARGET als auch ACCOMPLISH. ACCOMPLISH ist ja am 30. März endgültig vorgestellt worden. Es hat etwas länger gedauert mit der Endveröffentlichung. Letztendlich sind die Einjahresergebnisse von ACCOMPLISH schon damals vorgestellt worden. Ich denke, dass man schon prospektiv sagen kann, wenn auch bei Therapieabbrüchen, die sich auch abzeichnen, Studien endgültig vorgestellt werden von der Annoncierung her, das ist sicher auch schon Anfang des Jahres möglich gewesen, sodass letztendlich in dem Zweitbericht das schon hätte endgültig mit berücksichtigt werden können. Ich denke, es sollte im abschließenden Bericht dazu Stellung genommen werden. Wie man das bewertet, sei dahingestellt.

**Peter T. Sawicki:** Man muss das natürlich diskutieren. Es ist immer ein Problem mit den Abstracts. Es gibt ja auch gute Untersuchungen, wie die Abstracts von den abschließenden abweichen. Das ist nicht so ganz ohne, aufgrund von Abstracts Aussagen zu machen.

**Karl Heinz Rahn:** Wir haben das ja auch in den Leitlinien vorsichtig formuliert. Wir haben gesagt, das ist bisher nur als Abstract erschienen und es bleibt abzuwarten, was sich in der endgültigen Publikation zeigt. Die ist jetzt vor einer Woche erschienen. Wenn Sie das in irgendeinem Anhang oder einer zusätzlichen Stellungnahme ...

**Peter T. Sawicki:** In die Diskussion kann man das bestimmt aufnehmen. Das ist doch kein Problem. Das ist ja ein vorläufiges Papier. Das ist veränderbar. Problematisch sind Abschlussberichte. Der ist weg und der ist so nicht mehr änderbar. Das heißt, der wird irgendwann auch nicht mehr aktuell sein.

**Siegfried Eckert:** In ONTARGET ist ja gezeigt worden, dass der berühmte ACE-Hemmer-Husten deutlich häufiger auftritt. Zu dem vorhin Gesagten, dass man auch die Nebenwirkungspotenziale der einzelnen Wirkstoffklassen mit berücksichtigen sollte, um eine entsprechende Compliance und Therapieadhärenz zu bekommen, ist ja schon sinnvoll, das mit aufzunehmen und zu beschreiben.

**Manfred Anlauf:** Ich meine, was ganz wichtig ist für die vielleicht zum Teil auch laienhaften Leser Ihres Abschlussberichts, ist, darauf aufmerksam zu machen, dass die Fragestellung ungeheuer eng ist, wenn gefragt wird nach Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl, wenn jetzt, wie in ACCOMPLISH gezeigt, andere Strategien, vor allem für Patienten mit schwerer Hypertonie, nämlich die primäre Kombinationstherapie, nach und nach auch durch entsprechende Studien belegt ist. Ich hätte mir gewünscht, dass auch die Methodik insgesamt, die Punkte, die wir besprochen haben, so offen gestaltet wäre, dass man Studien, die in nächster Zeit kommen werden, primäre Kombinationen, das ganze Problem der Eskalationstherapie, mit der gleichen Methodik angehen könnte und nicht immer dann die Methodik ändern müsste entsprechend den Strategien, die jetzt in der Therapie nach und nach um sich greifen, und zwar mit guten Belegen.

**Peter T. Sawicki:** Sie haben völlig recht, dass man das überlegen muss, dass man eine Methodik wählt, die auch eine entsprechende Dynamik und Entwicklung zulässt. Darum bemühen wir uns auch.

**Stefan Lange:** Jetzt oute ich mich vielleicht als Nichtwischer der Szene. Aber wir sind ja hier unter uns; da kann man ganz offen fragen. Interessant wäre für mich die Frage: Gibt es Vergleiche, harte Endpunktstudien, die die Kombinationstherapie vergleichen mit dem Beginn einer Monotherapie?

**Manfred Anlauf:** Da muss ich genauso antworten, wie ich eben Herrn Kaiser geantwortet habe: Hier werden strategische Pfeiler eingesetzt. In einem Vortrag von Herrn Windeler, den er hier gehalten hat, fand ich sehr schön, dass Studien Pflöcke bedeuten, in denen man sich dann auf hoher See orientieren muss. Man kann nicht davon ausgehen, dass jeder Schritt in der Entwicklung der Therapien durch Studien belegt wird. So fällt mir auch keine Studie zu

Ihrer Frage ein. Ich glaube, sie wird sie auch nie geben. Es gibt vielleicht einen Beleg bei der Kombination der Saluretika mit kaliumsparenden Saluretika. Da gibt es eventuell was.

**Peter T. Sawicki:** Was machen wir denn, wenn jetzt eine Studie erscheint eine Triple-Therapie gegen eine andere Triple-Therapie? Bedeutet das, dass wir dann alle Patienten ...

**Manfred Anlauf:** Ich denke, man muss sich ansehen, wie der Ausgang ist in Abhängigkeit von dem Risiko der Patienten. Wenn hier Überraschendes zutage tritt im Vergleich zu der vorherigen Evidenzbasis, müsste man darüber nachdenken. Ich glaube nicht, dass das wahrscheinlich ist. In der Tumorthherapie haben wir das auf Dauer.

**Peter T. Sawicki:** Die Tumorthherapie ist vielleicht etwas anderes. ACE-Hemmer, Diuretikum, Betablocker in der einen Gruppe, ACE-Hemmer, Diuretikum, Kalziumantagonist, und die erste Gruppe ist besser. Was machen wir dann?

**Manfred Anlauf:** Sie werden es mit der Polypill zu tun bekommen.

**Peter T. Sawicki:** Haben wir schon.

**Manfred Anlauf:** Dann haben Sie die gleiche Situation.

**Joachim Hoyer:** Wenn das so niedrig dosiert ist, dass die keine Nebenwirkungen mehr haben, dann sollte man das auf jeden Fall tun. Wo ist denn eigentlich die Frage? Es geht um die Patienten.

**Peter T. Sawicki:** Es ist die Frage, ob die Triple-Therapie besser ist als die Doppeltherapie.

**Joachim Hoyer:** Ich weiß, ich glaube das auch nicht. Aber Sie haben nur gefragt, wenn das besser gezeigt werden würde.

**Peter T. Sawicki:** Nein, wenn Sie zwei Triple-Therapien haben und die eine ist besser als die andere: Was bedeutet das für die praktische Behandlung?

**Joachim Hoyer:** Das Nebenwirkungsarme wird dann genommen.

**Peter T. Sawicki:** Bei wem?

**Joachim Hoyer:** Wenn Sie so niedrig dosieren können, dass Sie keine Nebenwirkungen mehr haben, dann ist das ein unglaublicher Vorteil.

**Manfred Anlauf:** Dann sind Sie auf indirekte Vergleiche angewiesen.

**Stefan Lange:** Die sind aber dann schwierig.

**Manfred Anlauf:** Darüber müssen wir uns gleich unterhalten.

**Karl Heinz Rahn:** Ich glaube, es wird dazu kaum Endpunktstudien geben. Aber man wird schon schauen können, wie schnell man den Zielblutdruck erreicht und wie viele Patienten mit einer Einer-, Zweier- oder Dreiertherapie ausreichend gut einstellbar sind. Dann wird man sagen: Das Allerwesentlichste bei der Hypertonietherapie ist Senkung des Blutdrucks. Man soll da auch nicht allzu lange warten. Es gibt ja einige Hinweise aus SCOPE, dass es schon wichtig ist, dass man etwa innerhalb von drei bis vier Monaten den Zielblutdruck erreicht bei Hypertonikern, weil es sonst Unterschiede in den harten Parametern gibt. Das wird man berücksichtigen. Dann wird man sagen: Gut, kann ja durchaus mit einer Monotherapie immer beginnen, aber man sollte nicht ein halbes, ein oder zwei Jahre warten, sondern schnell zu einer Zweifach-, evtl. Dreifachtherapie übergehen. Es ist ganz klar: Es gibt Patienten mit einer sehr starken Blutdruckerhöhung. Da können Sie mit einer 80- oder 90-prozentigen Wahrscheinlichkeit sagen, dass Sie die nie und nimmer mithilfe einer Monotherapie auf den Zielblutdruck bringen werden. Da wird man sofort eine Zweiertherapie beginnen.

**Peter T. Sawicki:** Wenn man Nebenwirkungen hat, dann hat man das Problem, von welchem Medikament das kommt. Wenn man schnell direkt nacheinander in einer Stufentherapie vorgeht, dann hat man eher die Möglichkeit. Man kann ja die Patienten eng einbestellen. Aber in der Praxis muss man ja nicht sofort am ersten Tag ...

**Manfred Anlauf:** Aber, Herr Sawicki, vergessen Sie nicht, ein Großteil der Patienten, die eine angefangene Therapie beenden und nicht bereit sind, das weiterzumachen, sagt sich, das ist ja fürchterlich. Nur wenn ich ein halbes Jahr oder ein ganzes Jahr jede Woche zu meinem Doktor gehe, der gibt mir ein Medikament, verändert die Dosen ein bisschen, dann gibt er mir vielleicht ein Medikament einer anderen Gruppe, und mein Blutdruck ist immer noch schlecht eingestellt. Der sagt dann, das hat offenbar alles gar keinen Sinn. Ich nehme überhaupt nichts mehr.

**Peter T. Sawicki:** Da spielen natürlich Schulungen für Patienten eine Rolle, die wir auch vernachlässigen. Deutschland ist bezüglich der Behandlungsqualität der Hypertonie ungefähr gleich wie Ägypten. Das ist so 35 %.

**Karl Heinz Rahn:** Aber wir befinden uns in guter Gesellschaft. Es gibt andere europäische Länder, zum Beispiel England, wo das auch nicht besser ist.

**Peter T. Sawicki:** Ägypten ist ein Land mit langer kultureller Tradition, keine Frage.

**Heribert Schunkert:** Die EMEA hat ja Kriterien festgelegt, nach denen eine primäre Kombinationstherapie als solche zugelassen wird. Die Kriterien sind im Wesentlichen erstens, dass die Kombinationstherapie wirksam ist, und zwar mindestens so wirksam wie die optimale Dosierung der beiden Einzelsubstanzen. Und das Zweite ist, dass eine niedrig dosierte Kombinationstherapie nebenwirkungsärmer ist als die Gabe der Einzeldosierung in maximaler Form, sodass da Kriterien auch von der EMEA definiert worden sind, die eine primäre Kombinationstherapie vorsehen. Man muss sagen, die primäre Kombinationstherapie

ist jetzt leitlinienkonform nach der ESC von 2003, nach unserer Leitlinie nach 2008 und basiert nicht zuletzt auch auf Studien wie ALLHAT, wo gezeigt worden ist, dass in den einzelnen Substanzarmen nur 50 % der Patienten am Ende der Studie den Zielblutdruck erreicht haben. Also nur die Hälfte ist letztendlich adäquat therapiert. Darüber hinaus ist in etwa 30 % eine Kombinationstherapie in ALLHAT durchgeführt worden, sodass letztendlich die Studien inklusive ALLHAT ganz klar zeigen, dass an einer Kombinationstherapie in der Mehrzahl der Patienten kein Weg vorbeiführt.

**Karl Heinz Rahn:** ASCOT ist ja noch deutlicher, 75 %.

**Heribert Schunkert:** HOT, die wirklich einen Zielblutdruck anstreben, sind noch wesentlich höher.

**Thomas Mengden:** Ich wollte noch etwas zur primären Kombinationstherapie aus Sicht der Patienten sagen. Wir wissen ja, neben der schnellen Blutdrucksenkung ist ein ganz entscheidender Punkt, dass jede Therapieturbulenz, also Änderung der Therapie, mit einer schrittweisen Verschlechterung der Therapieadhärenz einhergeht.

**Peter T. Sawicki:** Wir sind jetzt bei weiteren Studien.

**Thomas Mengden:** Wir sind im Moment bei der Kombinationstherapie.

**Peter T. Sawicki:** Nein, weil die anderen vom Thema abweichen, berechtigt Sie nicht, auch vom Thema abzuweichen.

**Thomas Mengden:** Die anderen haben sich dazu äußern können, dann will ich mich auch dazu äußern.

**Peter T. Sawicki:** Gut, bitte schön.

**Thomas Mengden:** Aus Sicht der Patienten ist es ein ganz entscheidender Punkt, die Therapieturbulenzen zu vermeiden. Das ist ein ganz wichtiger Ansatz der primären Kombinationstherapie. Und das hat etwas mit dem Vorbericht zu tun, weil der ja von einer Hydrotherapie bei den meisten Patienten ausgeht. Die Realität zeigt uns, dass wir bei mehr als 50 bis 70 % der Patienten eine primäre Kombinationstherapie auch zugunsten der Patientencompliance machen müssen.

**Peter T. Sawicki:** Das habe ich jetzt nicht verstanden. Das müssen Sie einmal erklären, warum das so sein muss, auf welche Studien das zurückgeht.

**Thomas Mengden:** Weil mit jeder Therapieänderung die Compliance schlechter wird. Das heißt, wenn die erst mit der Monotherapie anfangen, wo der Zielblutdruck nicht erreicht wird, und man dann noch ein zweites und drittes Medikament dazugibt, dann kriegen Sie mit jedem Schritt eine Verschlechterung der Therapieadhärenz.

**Peter T. Sawicki:** Das haben wir in den Schulungsstudien nicht gesehen.

**Thomas Mengden:** Aber dazu gibt es eine ganze Reihe von Publikationen, die zeigt, dass Therapieturbulenz mit einem schlechteren Compliance assoziiert ist.

**Peter T. Sawicki:** Das ist jetzt aber auch ein anderes Thema.

**Stefan Lange:** Herr Anlauf, Sie hatten gerade die Tumorthherapie als Beispiel, wo man pragmatisch vorgeht. Ich glaube aber, dass das eher ein Beispiel dafür ist, wo tatsächlich das Hinzufügen von weiteren Studien belegt worden ist, dass das tatsächlich mit einem, und zwar auf patientenrelevanten Endpunkten, Therapievorteil einhergeht, wenn ich diese Kombinationen gegenüber den einzelnen Gaben mache. Das entzieht sich jetzt meiner Kenntnis. Aber es mag ja sein, dass ein größerer Prozentsatz oder ein kleinerer Prozentsatz von Patienten zunächst einmal mit der Strategie, zunächst mit einer Monotherapie zu beginnen, hinkommt. Ob das 80, 60, 20 % sind, egal. Das ist in der Tat unsere Fragestellung gewesen. Jetzt kann man sagen: Das ist eine blöde Fragestellung. Man hätte eine andere nehmen sollen, also diejenigen, die sofort eine Kombinationstherapie benötigen. Die spannendere Fragestellung ist – Sie können die kaum beantworten, weil es dazu keine Studien gibt auf Endpunktebene: Sollte man besser bei allen Patienten von vornherein mit einer Kombinationstherapie beginnen? Dann müsste ich aber tatsächlich die Kombination vergleichen mit der Monotherapie. Wenn Sie anführen, in der EMEA gibt es die Guideline, es darf nur kombiniert werden, wenn vergleichbare Blutdrucksenkung der Komponenten in der Kombination im Vergleich zur Einzelgabe und gleichzeitig weniger Nebenwirkungen, dann wünschte ich mir schon, dass das in Studien untersucht wird, und zwar nicht in Kurzzeitstudien, sondern in Langzeitstudien, dass eben die Kombination als primäre Therapie im Vergleich zunächst Beginn der Monotherapie tatsächlich ein Langzeitverlauf mit weniger Nebenwirkungen verbunden ist. Das kann man ja prüfen. Aber warum gibt es dazu keine Endpunktstudien, wenn es die denn zu Nebenwirkungen gibt?

**Heribert Schunkert:** Es gibt diese Studien zu der Kombination aus Indapamid und Perindopril. Da ist eben genau das untersucht worden, dass die Verträglichkeit von einer niedrig dosierten Kombinationstherapie besser ist als die höhere Gabe der Einzelsubstanzen bei gleicher Wirksamkeit.

**Stefan Lange:** Wie lange war die Studiendauer?

**Heribert Schunkert:** Ein halbes Jahr.

Wenn Sie jetzt sagen, Ihr Auftrag war, für den Beginn der Therapie mit einer Monosubstanz eine Aussage zu machen, dann ist das ja Ihrer Meinung nach jetzt fair abgehandelt. Aber dann sollten Sie auch in Ihr Fazit hineinnehmen, dass für Patienten, bei denen sich zu Beginn eine Kombinationstherapie anbietet, Ihre Schlussfolgerungen nicht geltend sind.

**Stefan Lange:** Die können nicht greifen, aber das steht im Bericht auch drin.

**Heribert Schunkert:** Sie sollten das aber auch dezidiert sagen, dass also diejenigen, die Ihren Bericht interpretieren, wissen, dass die Empfehlung, die Sie da aussprechen, gilt für die Patienten, die mit einer Monotherapie beginnen sollen, und für Patienten, die mit einer Kombinationstherapie beginnen sollten, logischerweise nicht greifen kann.

**Peter T. Sawicki:** Gucken wir noch einmal nach, ob das missverständlich ist. Wir dachten, wir haben das gesagt.

**Manfred Anlauf:** Ihr Einwand, Herr Lange, in Bezug auf die Tumorthherapie ist völlig richtig. Aber sie macht auch noch einmal deutlich, dass wir es hier mit einer völlig anderen Krankheit zu tun haben, wo man kleine Patientengruppen in relativ kurzen Zeiten behandeln kann, in Studien einbringen kann. So wird es ja auch gemacht, um zu Schlussfolgerungen zu kommen. Das zeigt gleichzeitig auch ein Hauptproblem mit unserem Indikationsgebiet. Wir haben es mit langen Zeiten, mit großen Patientengruppen zu tun. Sie können immer nur ganz wenige einzelne Fragen stellen. Was meine persönliche Erfahrung mit der Monotherapie und der Kombinationstherapie angeht: Es gibt einfach Patienten, die haben Geduld. Und es gibt Patienten, die keine Geduld haben. Es kommt darauf an, relativ früh herauszufinden, wozu der Patient gehört. Ich bin eigentlich ein Anhänger der aufgebauten Kombinationstherapie aus der Erfahrung heraus, dass ich für jede Substanz wissen möchte, was sie zum Effekt beiträgt, und die Nebenwirkungen kenne. Aber wenn das nicht der Fall ist – wir wissen nicht genau, wie viele Patienten ungeduldig sind –, dann haben wir eine andere Situation. Wenn es so ist, wie Herr Rahn eben gesagt hat, dass es nicht unwichtig ist, in welcher Zeit der Zielblutdruck erreicht wird, dann müssen wir den Patienten darauf aufmerksam machen, dass wir nicht unendlich Geduld haben können, und wir dürfen mit uns auch keine Geduld haben. Das bedeutet aber auch, dass wir in einem solchen Indikationsgebiet wie der Hypertonie uns mehr, als ich in Ihrem Bericht gesehen habe, auf indirekte Erwägungen einlassen müssen, beispielsweise zu Nebenwirkungen. Wir können die nicht nur ausmachen aus Studien. Sie wissen, das ist eine völlig andere Situation, erst recht, wenn man amerikanische Populationen nimmt. Oder zu der Frage, ob vernünftige Verlaufsbeobachtungen zu Compliance- oder Adhärenzfragen nicht eventuell doch beitragen zu den Empfehlungen, die schließlich jemand aussprechen muss anhand Ihres Berichts. Ich habe den Eindruck, dass hier die Illusion herrscht, alles Wichtige aus diesen 18 Studien herausziehen zu können. Das geht nicht. Mir sind diese anderen Dinge einfach zu wenig berücksichtigt, die ich eben kurz angesprochen habe.

**Peter T. Sawicki:** Wir machen keine Leitlinien.

**Manfred Anlauf:** Daten haben wir schon.

**Peter T. Sawicki:** Aber wir machen keine Leitlinien. Das ist nicht die Aufgabe.

**Manfred Anlauf:** Aber Sie geben eine Handreichung den Menschen, die eine Leitlinie machen. Da gehören diese Daten mit dazu.

**Dieter W. Paar:** Das ist der Punkt. Sie haben gesagt, Sie müssten prüfen, ob das im Fazit steht. Ich habe das nicht im Fazit gefunden. Und Sie haben in der Tat auf der Seite 209 den Satz stehen:

„Es ist nicht das Ziel des vorliegenden Berichtes, eine Leitlinie für die Behandlung mit Arzneimitteln zu erstellen.“

Ich rege an, einen solchen Satz auch ins Fazit aufzunehmen, damit er für den Auftraggeber direkt auffindbar ist.

**Stefan Lange:** Sorry, das steht relativ am Anfang in den Zielen des Berichts. Natürlich kann man alle zehn Seiten schreiben, dass es sich nicht um die Bewertung der Kombinationstherapie handelt.

**Dieter W. Paar:** Das habe ich auch nicht vorgeschlagen. Ich habe nur die Aufnahme ins Fazit vorgeschlagen.

**Stefan Lange:** Wir erwarten von unseren Auftraggebern, dass sie nicht nur das Fazit lesen.

**Peter T. Sawicki:** Wenn man das Fazit liest, dann hat man vielleicht das Deckblatt gelesen. Da steht drin, vergleichende Therapie der ersten Wahl. Wenn man das Deckblatt nicht gelesen hat, dann kann man den Kollegen auch nicht helfen.

Jetzt kommen wir zu der wesentlichen Frage von Herrn Hoyer, nämlich Komorbiditäten.

**Joachim Hoyer:** Das knüpft auch an etwas an. Was Herr Anlauf eben schon einmal feststellte, ist, dass der Rahmen des Designs zu klein ist, um die Fragen, die in der Praxis auftauchen, abdecken zu können. Jegliche Hypertonietherapie wird im Augenblick basiert auf Komorbidität. Das ist möglicherweise in Ihrem Vorbericht nicht richtig bedacht worden. Ich kann es sagen für die Nierenseite. Es ist quasi ein Dogma. Das wissen Sie selber auch. Sie haben selber daran mitgearbeitet.

**Peter T. Sawicki:** Wer ist „Sie“?

**Joachim Hoyer:** Herr Sawicki. Patienten mit einem Diabetes und einer Niereninsuffizienz werden standardmäßig akzeptiert mit einem ACE-Hemmer präferenziell behandelt und nicht mit einem Diuretikum.

**Peter T. Sawicki:** Das sagen Sie so in Ihrem jugendlichen Leichtsinn.

**Joachim Hoyer:** Die diabetischen Fachgesellschaften ...

**Peter T. Sawicki:** Diabetologischen.

**Joachim Hoyer:** Ja, genau. Die legen sich darauf fest. Die nephrologischen Fachgesellschaften tun es ebenfalls. Wir können mit dem Bericht zu wenig anfangen, weil die Komorbidität auch in der Ersttherapie nicht richtig bedacht ist. Das halte ich für was ganz Wesentliches. Es gibt noch andere Komorbiditäten. Ich habe es jetzt nur einmal für die Nephroseite gesagt. Aber ich glaube, der Bericht würde viel stärker werden, wenn das eingebunden würde, dass die Komorbidität noch einmal einen anderen Aspekt in die Ersttherapie bringt.

**Heribert Schunkert:** Es gibt andere Komorbiditäten, wo das von Relevanz ist, was Herr Hoyer gerade sagte, zum Beispiel die koronare Herzerkrankung. Es gibt die Indikation zum Beispiel für ACE-Inhibitoren, zur Risikoreduktion, bei hohem kardiovaskulären Risiko angewendet zu werden. Es würde meines Erachtens keinen Sinn machen, wenn eine Indikation aufgrund einer Begleiterkrankung für ein blutdruckwirksames Medikament besteht, dieses gegen ein Diuretikum in der Therapie der ersten Wahl auszutauschen, wenn man nicht mit dem anderen Medikament sozusagen zwei Fliegen mit einer Klappe schlagen kann, eben die Indikation Risiko allgemein oder Atherosklerose allgemein und Bluthochdruck erreicht und mit dem Diuretikum eben nur eine dieser beiden Indikationen adressiert. Neben der Atherosklerose und koronaren Herzerkrankung ist es besonders relevant für die Herzinsuffizienz. Da sehen auch Leitlinien die Kombination aus verschiedenen blutdruckwirksamen Substanzen vor. Sinnvollerweise sollten erst die für die langfristige Prognose verbessernden Substanzen Eingang in die Herzinsuffizienz finden, also ACE-Hemmer und Betablocker und vielleicht Aldosteronantagonisten bei höhergradiger Herzinsuffizienz, bevor Diuretika eingesetzt werden, weil diese Substanzen auch blutdruckwirksam sind und aufgrund von prognostischer Indikation in der Indikation Herzinsuffizienz präferenziell gegeben werden sollen. Konkret lautet der Vorschlag für die Komorbiditäten, Atherosklerose und Herzinsuffizienz entweder aus dem Fazit herauszunehmen, weil da andere Substanzen primär indiziert sind, oder entsprechend eine getrennte Bewertung der antihypertensiv wirksamen Substanzen vorzunehmen.

**Siegfried Eckert:** Ich möchte zur Gewichtung Diabetiker und Nichtdiabetiker einige Anmerkungen machen. Ich möchte vorausschicken: Wir haben ja sehr vieles aus den unterschiedlichen Studien, die ja unterschiedlich wahrgenommen, interpretiert werden, herausnehmen können. Ich möchte, was Herr Lange um 11:20 Uhr gesagt hat, einmal sagen, als es um die Interpretation der Studienergebnisse ging. Da haben Sie gesagt: Wenn wir so verfahren, dann können wir ja gar nichts mehr aus Studien herausziehen. Sie haben dankenswerterweise etwas aus den Studien herausgezogen, auch ohne Signifikanzen, nämlich einmal zur Gesamtmortalität. Dort schreiben Sie auf Seite 75:

„Es gibt einen Hinweis darauf, dass die Angiotensin-II-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus einen Zusatznutzen gegenüber Betablockern hinsichtlich der Gesamtmortalität haben.“

Sie ergänzen das noch:

„Für Patienten ohne Diabetes mellitus gibt es solch einen Hinweis nicht.“

Auf Seite 84 schreiben Sie die Gesamtrate der Myokardinfarkte auf. Wieder trefflich:

„Hinsichtlich des Auftretens von tödlichen und nicht tödlich verlaufenen Myokardinfarkten gibt es Hinweise auf einen Zusatznutzen für die ACE-Hemmer im Vergleich mit den Kalziumantagonisten in der speziellen Gruppe von Diabetikern.“

Das heißt, Sie bewerten Diabetiker mit einem höheren Risiko und einer günstigeren Beeinflussung der Ereignisraten. Bei der Herzinsuffizienz schreiben Sie bezogen auf die LIFE-Studie:

„Insgesamt liegt aufgrund der deutlichen Unterschiede ein Hinweis darauf vor, dass Diabetiker hinsichtlich der Endpunkte Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz stärker von Angiotensin-II-Antagonisten und Betablockern profitieren.“

Das zeigen Sie auch ganz differenziert in Ihrem Fazit. Nach meinem Dafürhalten kommt das aber nicht in der endgültigen Stellungnahme zum Tragen. Das heißt, Sie haben hier eine bestimmte Stoffgruppe, nämlich die RAS-Hemmer, die einen gewissen Vorteil haben bei den Patienten mit Typ-2-Diabetes. Und seit 2001 gibt es ja die Diskussionen, welche von diesen beiden genannten Substanzenklassen man bevorzugen sollte, ACE-Hemmer oder AT-I-Antagonisten. Aber es ist diese Gruppe bei den Diabetikern in den Fokus geraten. Das vermisse ich hier. Sie können sich natürlich zurückziehen und sagen, wir geben eine Therapieempfehlung bei den Patienten mit essentieller Hypertonie. Und in den Diskussionen sind die Komorbiditäten ausgeschlossen. Dann haben Sie Patienten, die nur eine ganz geringe Gruppe darstellen. Wir haben ja Gott sei Dank seit vielen Jahren eine weitere Betrachtungsweise, dass wir nicht nur die arterielle Hypertonie in den Fokus nehmen, sondern die ganzen Risikostratifizierungen durchführen und dann die Patienten ganz gezielt behandeln und Empfehlungen herausgeben. Das sind wir unseren Patienten schuldig. Gerade bei den Diabetikern gibt es ja mittlerweile so eine Evidenz, die ja die Primärbehandlung mit den Medikamenten, die das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System beeinflussen, sehr positiv gezeigt haben. Ich denke, das sind wir unseren Patienten, gerade die ein hohes Risiko haben – dazu zählen die Typ-2-Diabetiker –, schuldig. Wenn Sie diesen Bericht so herausgeben und Sie ja auch wissen, wenn das 1000 Seiten sind – die Mitglieder des Gemeinsamen Bundesausschusses lesen nur die Essentials –, dann kommt vielleicht eine andere Botschaft herüber, die Sie vielleicht im Einzelfall gar nicht so mittragen. Mein Anliegen ist, das differenzierter herauszustellen, entweder explizit zu sagen, das betrifft nur die Patienten, die

keine Komorbiditäten haben, oder für diese speziellen Gruppen empfehlen wir eine differenziertere Primärtherapie.

**Thomas Mengden:** Ich würde gerne noch etwas zu den Begleiterkrankungen sagen, und zwar Begleiterkrankungen an den Halsschlagadern. Wir wissen ja, dass wir bei allen Patienten leitliniengerecht bei Erstdiagnosehypertonie einen Ultraschall der Karotis machen. In dem Augenblick, wo wir Plaque, eine Bandverdickung oder eine Verdickung des Intima-media-Komplexes sehen, fällt der Patient direkt in sehr hohes Risiko, einen Schlaganfall oder einen Herzinfarkt zu kriegen. Dazu gibt es eine Studie, die in den Bericht aufgenommen wurde, nämlich die ELSA-Studie. Die hat untersucht, ob beim Vergleich Kalziumantagonist gegen Betablocker die Progression der zerebrovaskulären Atherosklerose sich unterscheidet. Die ELSA-Studie kommt ja zu dem Ergebnis, dass dieser indirekte Surrogatparameter durch den Kalziumantagonisten, was die Progression der Wanddicke anbelangt, besser abschneidet als der Betablocker, obwohl – in Langzeitblutdruckmessungen definiert – in der ELSA-Studie die Blutdrucksenkung unter dem Kalziumantagonisten Langzeitblutdruckmessung 7 auf 5 mmHG signifikant schlechter ausfiel als unter Atenolol mit 10 auf 9 mmHG Blutdrucksenkung, was aus meiner Sicht ein ganz klarer Hinweis ist, dass wir blutdruckunabhängige Mechanismen, also hier mit Langzeitblutdruckmessung kontrolliert, postulieren müssen bei der zerebrovaskulären Atherosklerose. Ich möchte vorschlagen, dass die zerebrovaskuläre Atherosklerose, diagnostiziert mit Ultraschall, als Begleiterkrankung aufgenommen wird und die Therapieempfehlung für zerebrovaskuläre Atherosklerose nicht gilt.

**Stefan Lange:** Zu dem Letzten kann ich nicht so viel sagen. Generell zu berichtsspezifischen Aussagen: Herr Eckert, Sie haben gerade zitiert, was wir im Bericht zum speziellen Einfluss des Merkmals Diabetes, vorhanden oder nicht vorhanden, beschrieben haben. Sie hatten mich ja mit der Uhrzeit 11:20 Uhr zitiert. Unser Vorgehen ist generell, ob wir in den Studien, die wir in unserem Pool haben, einen Hinweis finden auf eine signifikante Wechselwirkung, das heißt auf eine Effektmodifikation durch irgendein Charakteristikum. Wenn das so ist, dann beschreiben wir das. Und dann stellen wir fest, es gibt keinen gemeinsamen Therapieeffekt für Diabetiker / Nichtdiabetiker in dem von Ihnen angesprochenen Bereich, und gehen dann in die Subgruppen rein und beschreiben dann tatsächlich nur noch das, was wir in den Subgruppen sehen. Diese Frage nach einer Effektmodifikation kann auf zwei Ebenen stattfinden. Entweder in den Studien selbst ist die Effektmodifikation untersucht worden – das ist sicher der stärkere Hinweis; man kann das dann aus verschiedenen Studien wieder zusammenführen – oder in verschiedenen Studien sind unterschiedliche Studienpopulationen eingeschlossen worden, nur Diabetiker in der einen, Nichtdiabetiker in der anderen Studie. Das ist sicherlich der schwächere Hinweis. Mehr haben wir nicht. Das ist das, was wir untersuchen. Wir haben uns vorgenommen, eine ganze Reihe von möglichen Effektmodifikatoren zu untersuchen. Möglich war es im Prinzip aufgrund der Studienlage, die in den Bericht eingeflossen ist, für Diabetes, Alter und ethnische Zugehörigkeit.

Nicht ganz richtig ist das, was Sie gesagt haben, das sei ohne Anforderungen an irgendeine statistische Signifikanz. Das stimmt nicht ganz. Für uns ist ein wesentliches Kriterium, ob wir eben eine statistisch signifikante Wechselwirkung sehen. Wenn das der Fall ist, dann gehen wir in die Subgruppen hinein. Für den Diabetes war das der Fall. Ich glaube, das ist auch im Fazit so beschrieben. Von daher weiß ich nicht, woran sich Ihre Kritik rührt. Da, wo wir es untersuchen können, sagen wir, dafür haben wir auch keinen Anhalt, also gehen wir erst einmal davon aus, dass es übertragbar ist. Sie hatten gerade einen Surrogatparameter angeführt. Der war jetzt nicht Gegenstand unserer Untersuchung.

**Siegfried Eckert:** Ich habe das nicht als Kritik betrachten wollen, sondern ich habe ganz bewusst ein bisschen pointiert Ihre Interpretationsweise dargestellt. Deswegen genau mit der Uhrzeit, um die Erinnerungen wachzurufen. Kurzum: Sie haben das trefflich beschrieben; das habe ich auch positiv erwähnt. Aber das, was den Leser als Zusammenfassung präsentiert wird, das wird dem ja in dem klassischen Sinne nicht gerecht.

**Stefan Lange:** Sie haben das ja gefunden für den Vergleich der Angiotensin-II-Antagonisten versus Betablocker. Es wäre ja schön, wenn man auch solche Daten für einen Vergleich mit einem Diuretika hätte, um zu sehen, ob sich das in ähnlicher Weise widerspiegelt, um dann das Postulierte, was ja immer wieder gesagt wird, auch da nachvollziehbar beschreiben zu können.

**Siegfried Eckert:** Ich möchte anmerken, dass die Differenzierung zwischen Diabetikern und Nichtdiabetikern schwierig ist, weil im Arm der Nichtdiabetiker nicht explizit auch manifeste Diabetiker ausgeschlossen werden, wie bestimmte Testungen, die man ja durchführen kann. Das ist ein Manko der Studien. Dann wäre in Subgruppenanalysen möglicherweise eine Signifikanz herausgekommen. Mein Ansinnen war, das in der Gewichtung und Bewertung etwas anders darzustellen, damit nicht der Eindruck entsteht, dass diese hochgefährdete Gruppe von Diabetikern auch primär immer mit einem Diuretikum behandelt werden sollte.

**Manfred Anlauf:** Ich glaube, das konzentriert sich auf den Punkt, dass beim Lesen Ihres Vorberichts und vielleicht auch des Abschlussberichtes immer wieder der Eindruck aufkommen könnte, dass fehlende Evidenz gleichzusetzen ist mit negativer Evidenz. Die Leute, die das lesen, sind nicht unbedingt alles ausgewachsene Statistiker wie Sie, Herr Lange. Deshalb wäre meine Empfehlung, die Dinge, die man nicht entscheiden konnte und die man möglicherweise auch unbedingt zu untersuchen empfiehlt in einer solchen Bevölkerung, wie wir sie haben, noch einmal extra aufzulisten. Wir sind auch der Meinung, dass ein Hemmstoff des Renin-Angiotensin-Systems bei Patienten mit Niereninsuffizienz vor allen Dingen, wenn sie auf einen Diabetes zurückgehen, behandelt werden sollten. Dazu gibt es auch Studien, die natürlich die Kriterien der Endpunkte, die Sie zum großen Teil angewendet haben, eben nicht erfüllen. Hier entstehen also durchaus sehr begründete Eindrücke für bestimmte Therapiepräferenzen. Dass man das aber mit Ihrer Methodik nicht

ausfindig machen konnte, dass hier besondere Vorteile vorhanden sind, meine ich, gehört mit in die Zusammenfassung.

**Stefan Lange:** Ich könnte Ihren Vorschlag auch anders interpretieren und sagen: Wo sehen wir denn noch Forschungsbedarf? Wo fehlen denn noch Endpunktstudien?

**Manfred Anlauf:** Genau, das mündet da hinein.

**Peter T. Sawicki:** Das machen wir schon mal, dass wir das beschreiben.

**Manfred Anlauf:** Schon mal. Hier wäre es wünschenswert.

**Joachim Hoyer:** Ich würde gerne noch einmal auf Diabetes eingehen wollen. Der erste Satz des Fazits lautet: Diuretika sind nicht unterlegen. Aber auch 2 Seiten später im Fazit steht, dass Diuretika eine höhere Diabetesinzidenz haben können in den Studien. Das ist ja insgesamt nicht ganz klar, ob das wirklich so ist. Meta-Analysen zeigen es. Ob es wirklich so ist, weiß ich auch nicht. Aber Sie schreiben dann, dass bei den Patienten, die im Studienverlauf unter Diuretikatherapie einen Diabetes mellitus entwickeln, kein erhöhtes Risiko für das Auftreten von schwerwiegenden patientenrelevanten Endpunkten vorhanden ist. Das finde ich etwas irreführend. Ich würde Sie bitten, diesen Satz zu überdenken. Natürlich ist jemand, der in einem siebenjährigen – sieben Jahre ist eine lange Studie – Zeitraum einen Diabetes entwickelt, der wird innerhalb von zehn Jahren und länger seine Komplikationen des Diabetes erlangen. Wir können es nicht sehen. Deswegen sollte man es nicht schreiben. Implizit in dem Satz ist, dass es möglicherweise gar kein Problem ist. Das finde ich nicht adäquat. Auch ich würde ansonsten unterstützen, dass in das Fazit in den ersten oder letzten Satz aufgenommen wird, dass Patienten mit Komorbiditäten differenzierter behandelt werden sollten.

**Hans-Jürgen Lomp:** Prognostische Relevanz wird in ALLHAT ja gezeigt in der Barzilay-Arbeit.

**Stefan Lange:** Das „soll“ impliziert ja gerade Evidenz dafür in der Weise, wie wir sie in den Bericht eingeschlossen haben. Das muss man ja immer wieder dazusagen.

**Joachim Hoyer:** Aber hier gucken Sie in die Zukunft.

**Stefan Lange:** Wir müssen festhalten: Es gibt keine direkten Vergleichsstudien für die Angiotensin-II-Antagonisten gegenüber einem Diuretika. Von daher kann man da bedauerlicherweise keine differenzialtherapeutischen Überlegungen für Diabetiker anstellen, wenn man sich auf das beschränkt, was wir hier haben. Das ist jetzt immer die Prämisse. Aber das gilt für alle Produkte dieses Instituts, dass wir es eben ablehnen, uns auf Surrogate oder auf Analogieschlüsse zu verlassen.

**Joachim Hoyer:** Ich habe das nicht verstanden. Es gibt keine direkten Vergleichsstudien Diuretika versus ACE-Hemmer?

**Stefan Lange:** Nein, Angiotensin-II-Antagonisten.

**Joachim Hoyer:** Die Fachgesellschaften sagen auch nicht AT-Blocker, sondern RAS-Hemmer. Eigentlich ist die Empfehlung, erst ACE-Hemmer und bei Nebenwirkungen AT-Blocker. Da ist überhaupt kein Problem drin. Die Daten liegen aber vor für ACE-Hemmer und Diuretika.

**Stefan Lange:** Das heißt – wir haben ja vorhin über Klasseneffekte gesprochen –, Sie würden sogar ACE-Hemmer und AT-II-Antagonisten in eine Klasse packen?

**Joachim Hoyer:** Ich erzähle Ihnen, was die Leute, die die Patienten behandeln, sagen. Ja, es ist so, dass anscheinend die RAS-Hemmer ähnliche Effektivitäten haben in Bezug auf Nierenproblematik. So ist die gängige Fachmeinung im Augenblick. Die werden Sie so in den Studien anscheinend mit dem Design nicht evaluieren können. Da ist es so, sobald Sie eine Albuminurie, Mikroalbuminurie, Proteinurie haben, dann ist eigentlich die Empfehlung, mit einem RAS-Hemmer zu beginnen. Ob sich das wirklich in zehn Jahren noch so hält, das kann ich auch nicht sagen. Aber wir können auch nicht einfach sagen, dass die Diuretika besser sind.

**Siegfried Eckert:** Ich möchte dazu anmerken, dass die großen Gesellschaften ... Wir haben ja im letzten Jahr eine gemeinsame Leitlinie von der europäischen kardiologischen und der Diabetesgesellschaft betrachten können. Dort wird präferenziell die Behandlung jedes Typ-2-Diabetikers mit einer arteriellen Hypertonie als 1 a-Empfehlung eine Substanz aus dem Renin-Angiotensin-System gewählt, das heißt, entweder ACE-Hemmer oder AT-1-Rezeptorantagonisten. Ich möchte Ihnen einmal die Frage stellen, ob heutzutage es noch möglich wäre, eine Studie, die man so konzipiert, ein Diuretikum oder einen AT-1-Rezeptorantagonisten bei einem Patienten mit einer diabetischen Nephropathie, Typ-2-Diabetes und einer Albuminurie über 300 mg pro dl, von einer Ethikkommission genehmigt zu bekommen.

**Peter T. Sawicki:** Ja, weil es keine Studie gibt, die die Überlegenheit dieser Präparate bezüglich patientenrelevanter Endpunkte zeigt, auch nicht bei einer Niereninsuffizienz. Wenn Sie mir eine zuschicken, schicke ich Ihnen eine Champagnerflasche zurück.

**Siegfried Eckert:** Ich glaube nicht, dass alle Mitglieder der Ethikkommission so denken wie Sie.

**Peter T. Sawicki:** Sie haben mich ja gefragt und nicht die Ethikkommission.

**Thomas Mengden:** Ein Nachteil des Berichts und der Studien, auf die er zurückgreift, ist natürlich, dass Studien eingeschlossen wurden, die nach heutigen Kriterien eigentlich diese

Komorbidität nicht berücksichtigen. Das heißt, man würde diese Studie, wenn man sie heute noch einmal auflegen würde, natürlich ganz anders aufdröseln und bei jedem Patienten ein Herzultraschall, EKG, die Albuminausscheidung usw. untersuchen. Deswegen können die Studien das nicht zeigen. Die LIFE-Studie hat es ja so gemacht, dass sie explizit die Komorbidität linksventrikuläre Hypertrophie herausgegriffen hat. Wenn Sie gezielt eine Komorbidität herausgreifen, dann kommen Sie eben zu einer differenziellen Betrachtungsweise, die unterschiedliche Ergebnisse bringt, wie das die LIFE-Studie bezüglich LVH-Regression und konsequent harte Endpunkte gebracht hat.

**Karl J. Krobot:** Ich möchte unter dem Punkt „Verschiedenes“ noch den Punkt „Compliance“ aufnehmen.

**Peter T. Sawicki:** Dann sagen Sie bitte direkt Ihre Meinung dazu. Ich denke, wir haben das Thema „Komorbidität“ abgeschlossen.

**Manfred Anlauf:** Ein wichtiger Punkt sind die indirekten Vergleiche mit der Regressionsanalyse.

**Karl J. Krobot:** Das Thema „Compliance“ ist noch gar nicht diskutiert worden. Ich denke, das ist ein sehr wichtiger Punkt. Die Position des Instituts ist, dass man Compliance so untersucht, dass man randomisiert, dann prospektiv beobachtet, dann, wenn bessere Compliance in einem Arm da ist, diese feststellt und dann eben noch guckt in der gleichen Studie, ob diese bessere Compliance zu einem Patientenvorteil führte. Das ist methodisch gesehen die Position des IQWiG.

**Peter T. Sawicki:** Das ist nicht ganz richtig. Aber sagen Sie doch Ihre Position, nicht unsere.

**Karl J. Krobot:** Mein Argument ist, wenn Sie so vorgehen, dann übersehen Sie den sogenannten Hawthorne-Effekt, der Anfang des letzten Jahrhunderts beschrieben wurde, dass sich eben Patienten, wenn sie beobachtet sind, sozial angepasst verhalten. Das tun wir alle. Das sehen wir auch im Bereich Antihypertensiva ganz deutlich. Wenn Sie sich die pragmatisch durchgeführte ALLHAT-Studie ansehen, dann sind im Diuretikaarm nach einem Jahr noch 90 % der Patienten in der Studie. Wenn Sie sich aber retrospektive Untersuchungen, Datenbankstudien, die diesen Hawthorne-Effekt nicht haben können, ansehen, dann sind nach sechs Monaten 50 % der Diuretikapatienten abgesprungen. Das ist ein ganz klarer Beleg dafür, dass Sie die Compliance nur retrospektiv valide untersuchen können. Insofern würde ich anregen wollen, dass, wenn Sie die allgemeinen Methoden 3.0 überarbeiten, Sie diesen Aspekt erwägen. Ich gebe Ihnen ganz konkret auch noch das Bild bei Antihypertensiva. Hier zeigt etwa ein halbes Dutzend guter retrospektiver Beobachtungsstudien, dass Patienten auf Diuretika-Monotherapie median etwa ein halbes Jahr auf Therapie bleiben. Das ist nicht sehr viel. Patienten zum Beispiel auf Sartanen bleiben median zwei bis drei Jahre auf initialer Sartan-Monotherapie. Es ist inzwischen auch durch gute retrospektive Beobachtungsstudien nachgewiesen worden, dass Patienten, die eine

initiale Monotherapie verlassen, also Therapieabbrecher, ein erhöhtes Risiko haben für Ereignisse, 13 % erhöhtes Risiko für Herzinfarkte, 28 % erhöhtes Risiko für Schlaganfälle. Die Quelle ist Referenz 22 der Stellungnahme von MSD.

**Andrea Pahor:** Compliance ist letztendlich etwas, was natürlich in den Outcomestudien völlig untergeht. Wenn Sie einen Outcome untersuchen wollen, dann müssen Sie Patienten künstlich compliant halten. Das zeigt sich in ALLHAT. Die haben ja explizite Protokollvorgaben gehabt, um Compliance zu halten. In den retrospektiven Studien ergibt sich natürlich ein ganz anderes Bild. Neulich ist ja eine kleine prospektive randomisierte Studie zur Compliance erschienen, die ebenfalls die schlechteste Compliance bei Diuretika aufwies, also komplett identisches Bild wie Kohortenstudien.

**Stefan Lange:** Haben Sie das in Ihrer Stellungnahme geschrieben?

**Andrea Pahor:** Ja.

**Manfred Anlauf:** Noch ein Wort zur Compliance: Mir ist völlig klar, dass Sie hier sehr wohl unterscheiden müssen zwischen Studien, die von interessierter Seite gemacht worden sind, und Beobachtungsstudien, bei denen das nicht der Fall ist. Wir haben in den Stellungnahmen eine Studie Ihnen zitiert von Birk, bei denen das Zweite eben nicht der Fall ist, sondern das ist eine Beobachtungsstudie über lange Zeit. Ich glaube auch, dass das ein wichtiger Punkt ist und dass man das mit aufnehmen müsste.

Aber mein Anliegen war ein Zweites. Wir hatten bei der letzten Erörterung darüber gesprochen, dass die Endwerte des Blutdrucks in den verschiedenen Behandlungsarmen immer häufiger differieren. In älteren Studien hat man fast immer gleiche Werte erreicht. Jetzt ist es so, dass sowohl im Verlauf als auch am Ende der Studie häufig Unterschiede vorherrschen. Um das zu berücksichtigen, haben beispielsweise Blood Pressure Trialist's bei der Frage des Vergleichs von Sartanen und ACE-Hemmern die Methode der Meta-Regressionsanalyse gewählt und haben da eine Hypothese aufgestellt, dass die Sartane möglicherweise ein bisschen schlechter sind in der Verhinderung der KHK als die ACE-Hemmer, eine sehr wichtige Hypothese. Die ONTARGET-Studie hat gezeigt, dass die KHK etwa um 7 % häufiger ist in der Sartangruppe als in der ACE-Hemmer-Gruppe. Das ist nicht signifikant. Wenn Sie aber dieses Ergebnis in diese Meta-Regressionsanalyse einspeisen, so wird meines Erachtens diese Meta-Regressionsanalyse eher bestätigt. Es gibt andere Meta-Regressionsanalysen, die von Verdecchia gemacht worden sind. Insgesamt kenne ich vier große Meta-Regressionsanalysen, die diesen Punkt der unterschiedlich erreichten Blutdruckwerte alle berücksichtigt haben.

Ich habe Ihren Methodenteil gelesen. Sie haben sich sehr intensiv mit der Netzwerkanalyse auseinandergesetzt. Ich habe nicht verstanden, warum dann mit einem Satz sozusagen auch die Meta-Regressionsanalyse erschlagen wurde. Vielleicht klären Sie mich als statistischen Laien auf, warum das der Fall war.

**Stefan Lange:** Da gebe ich an Herrn Skipka weiter, der dafür zuständig ist.

**Guido Skipka:** Alleine bin ich nicht dafür zuständig. Der Punkt „indirekte Vergleiche, Netzwerkanalysen“ ist ...

**Manfred Anlauf:** Wir sprechen jetzt nur von Meta-Regression. Netzwerkanalyse würde ich fallen lassen.

**Guido Skipka:** Gut, bleiben wir bei Meta-Regression. Natürlich ist es wünschenswert, solche Kofaktoren mit aufzunehmen, um den Einfluss auf die Effekte herauszurechnen. Jetzt haben wir bei Meta-Regression ein prinzipielles Problem gegenüber randomisierten Vergleichen, Stichwort: ökologischer Bias, Confounding. Das werden wir auch nie aus der Welt schaffen. Das heißt, wir werden aus Meta-Regressionen nie so valide Aussagen treffen können, wie wir das für einen paarweisen Vergleich beispielsweise aus einem RCT machen können. Das heißt, generell stehen die Ergebnisse von Meta-Regression auf wackligeren Beinen. Jetzt haben wir hier noch das Problem, dass wir für die Vergleiche maximal – Seite 118 – fünf Studien haben. Man muss darüber diskutieren, ob eine Meta-Regression, basierend auf fünf Studien, überhaupt zu einer sinnvollen Aussage führen kann, neben den Problemen, die ich eben beschrieben habe. Es gibt ja – das kommt ja auch von Ihrer Seite, wenn wir schon einmal Meta-Regression machen – die Kritik, das sind zu wenige Studien, da hält man den Alphafehler nicht ein oder – das Gegenargument – die Power ist zu gering. Das sind die Probleme, die wir hier haben.

**Manfred Anlauf:** Da beißt sich also die Katze in den Schwanz. Das heißt, dadurch, dass Sie so stringente Auswahlkriterien gemacht haben, haben Sie so wenige Studien und dann können Sie die Meta-Regressionsanalyse nicht machen. Wenn Sie es geschrieben hätten, wäre ich ganz zufrieden.

**Stefan Lange:** Das ist nicht ganz fair oder richtig, weil Sie gesagt haben, lassen wir die Netzwerk-Meta-Analysen außen vor. Wenn wir das so machen wollten, wie Sie das gerade vorgeschlagen haben, dann bräuchten wir zusätzlich zu der Meta-Regression noch die indirekten Vergleiche. Sonst bekommen wir nicht die ganzen Studienzahlen zusammen.

**Manfred Anlauf:** Meta-Regression ist doch ein indirekter Vergleich.

**Stefan Lange:** Meta-Regression ist erst einmal so etwas Ähnliches wie eine Subgruppenanalyse, nur mit verschärften Problemen. Das hatte gerade Herr Skipka gesagt. Da haben wir nämlich nicht nur das Powerproblem, sondern gleichzeitig auch noch das Problem, dass das Niveau verletzt wird in nicht mehr kontrollierbarer Weise, wenn man wenige Studien hat. Das ist also ein ganz schwieriges Feld, die Meta-Regression. Wenn man die Studienzahl erhöhen will, muss man auf indirekte Vergleiche übergehen. Das heißt, dann haben wir noch ein gemischtes Modell. Wir haben ja schon versucht, das mit den indirekten Vergleichen für diesen Studienpool hier eine Netzwerkanalyse zu machen. Wir haben festgestellt, dass sie

erstens keine weiteren wesentlichen Aussagen trifft, zweitens relativ instabil ist. Wir trauen uns das gegenwärtig nicht zu aus methodischen Gründen, das zu erweitern. Man wird das ja noch diskutieren können, auch die Meta-Regressionen, die Sie aufgeführt haben, mit den entsprechenden Schlussfolgerungen. Aber es muss klar sein: Es sind andere Studien, die dort eingeschlossen sind.

**Manfred Anlauf:** Mir fällt auf, dass bei dem Vergleich mit anderen Meta-Analysen Sie diese Analysen gar nicht mehr erwähnt haben. Sie haben sich da nur noch auf die kanadische und NICE-Analyse bezogen und nicht auf das Ergebnis beispielsweise der Trialists-Analysen. Das finde ich nicht richtig.

**Stefan Lange:** Darf ich fragen, ob Sie in Ihrer Stellungnahme diese Analysen mit den Meta-Regressionen ...

**Manfred Anlauf:** Wir haben die Meta-Regressionsanalyse erwähnt. Da ich mir schon vorgestellt habe, dass es hier beweistheoretische Probleme gibt, haben wir beispielsweise hineingeschrieben von der Arzneimittelkommission, dass es höchst verdienstvoll gewesen wäre, mal eine Meta-Regressionsanalyse für die Saluretikastudien zu machen. Da hätte man sich vielleicht sogar auf andere Einschlusskriterien verständigen können, denn das wäre tatsächlich eine Innovation gewesen. Wir haben die Meta-Regression für die einzelnen Komplikationen für die Kalziumantagonisten. Wir haben sie für die Betablocker, für die ACE-Hemmer und für die Sartane. Für die Saluretika, die uns am Herzen liegen, haben wir sie nicht.

**Friedhelm Leverkus:** Die Adjustierung des Blutdrucks und der Therapie in der Meta-Regression, um Aussagen über ein Medikament zu bekommen, ist mir als Methodiker nicht ganz nachvollziehbar. Der Blutdruck unter Therapie ist ja auch ein Effekt des Medikaments. Wenn ich den Effekt des Medikaments wieder wegadjustiere: Welche Aussagen würde ich da treffen?

**Manfred Anlauf:** Kennen Sie die Publikation der Trialists? Sonst müsste ich das jetzt sehr ausführlich darstellen. Es wird aufgetragen die Odds Ratio gegen die Differenzen in den einzelnen Behandlungsarmen. Wenn Sie das auftragen, dann können Sie über diese Punktwolke, die Sie bekommen, eine Regression machen. Und Sie können sich die theoretische Lage dieser Regressionsgrade zum Punkt null, also wo kein Unterschied zwischen den einzelnen Gruppen ist, ansehen und sehen, ob in diesem Punkt die Regressionsgeraden signifikant voneinander abweichen.

**Friedhelm Leverkus:** Das ist klar. Die Frage ist: Welche Aussage bekomme ich dann? Die Blutdrucksenkung ist ja auch ein Effekt der Behandlung. Wenn eine Behandlung den Blutdruck schlecht senkt und die andere gut, aber die, die schlecht senkt, hat ja im Prinzip auch Einfluss auf die Endpunkte ... Das spricht ja im Prinzip eher dafür, dass Blutdruck ein guter Surrogatendpunkt ist für die anderen Dinge.

**Manfred Anlauf:** Sie können natürlich immer nur von den Dosierungen und Schemata ausgehen, die in den einzelnen Studien angewandt sind. Aber bei diesen eingeführten und allgemein üblichen Schemen sehen Sie, dass beispielsweise eine Substanzgruppe in der Vermeidung des Schlaganfalls etwas besser abschneidet als eine andere Substanzgruppe. Das Gleiche gilt für die KHK. Ich finde das als informellen Eindruck ganz wichtig.

**Thomas Mengden:** Ich würde gerne noch einen ergänzenden Punkt zur Therapieadhärenz machen. Dazu habe ich ja auch eine ausführliche Stellungnahme abgegeben. Die meisten Punkte sind schon erwähnt worden, also Blutdruckeinstellung, hypertonieassoziierte Komplikationen. Aber ein wichtiger Punkt bei der Betrachtung der Therapieadhärenz, wie wir sie im Alltag sehen im Vergleich zur Studiensituation, sind die ökonomischen Konsequenzen. Da gibt es eine ganze Reihe von schönen Studien, die zeigen, dass eine mangelnde Therapieadhärenz mit erheblichen Mehrkosten sowohl im ambulanten als auch im stationären Bereich verbunden ist als auch Medikamentenmehrkosten. Ich meine, man sollte darauf hinweisen, dass die Schlussfolgerung nur für die Situation gilt, dass wir eine optimale Therapieadhärenz haben und im Real-Life-Setting, wo wir nach einem halben Jahr maximal 50 % Therapieadhärenz haben, nicht gelten und die ökonomischen Konsequenzen bedacht werden sollten.

**Peter T. Sawicki:** Weil keine Schulungen eingeführt sind, weil Sie alle das nicht machen, weil Sie mit Ihren Patienten keine Schulungen machen.

**Thomas Mengden:** Wir machen Schulungen.

**Stefan Lange:** Ich wollte Herrn Leverkus beipflichten und zustimmen und mich auch für den Beitrag bedanken. Ich halte das auch für extrem schwierig interpretierbar. Bei Meta-Regression denkt man zunächst einmal an Charakteristiken, die zu Beginn bestehen. Dann hat man kein Problem. Deswegen war auch mein Einwand, das ist dann so etwas Ähnliches wie eine Subgruppenanalyse. Wenn es aber um ein Merkmal geht, was sich im Verlauf der Studie noch verändert, dann kriegen Sie extrem komplizierte Modelle. Ein Problem, das wir in einem anderen Zusammenhang haben mit der Gesundheitsökonomie, ist, dass da so komplizierte Modelle, wo man gar nicht weiß, was eigentlich passiert, was reingesteckt wurde, was wieder herauskommt ... So ähnlich geht es mir mit den Meta-Regressionen, wenn ich mir dort die gemischten Modelle anschau. Man weiß gar nicht, was passiert, wenn sich jetzt plötzlich zu Beginn irgendwelche Ereignisse zeigen. Welche Blutdruckänderung in welchem Verlauf nehmen Sie rein in die Regression, das zu Beginn, in der Mitte, am Ende? Am Ende haben Sie natürlich gar keine Daten mehr, weil die alle schon Ereignisse hatten. Ich finde das schwierig. Von daher unsere Zurückhaltung.

**Peter T. Sawicki:** Ein Punkt noch inhaltlich von mir, dass auch die klinischen Endpunkte, renal, aber auch kardial, die dann auftreten am bestimmten Medikament oder nicht auftreten, auch die Höhe des Blutdrucks beeinflussen kann. Dann haben Sie eine Wechselwirkung

zwischen diesen beiden Aspekten, die ganz schwer in einer solchen Meta-Regression auseinanderzuidividieren ist.

**Manfred Anlauf:** Man kann das beliebig komplizieren. Aber es geht nichts an der Tatsache vorbei, dass die Höhe des Blutdrucks der entscheidende pathogenetische Faktor ist für die Endpunkte.

**Peter T. Sawicki:** Das ist richtig.

**Stefan Lange:** Man könnte sich das ja angucken. Aber es kommt noch erschwerend hinzu: Wenn Sie das auf der aggregierten Ebene machen, wird es ganz irrsinnig. Dafür wären dann individuelle Patientendaten hilfreich, wo man gegebenenfalls solche Effekte sehen kann, reingucken kann. Aber wenn sie es auf einer aggregierten Ebene haben, ich glaube, das ist nicht mehr richtig gut interpretierbar.

**Heribert Schunkert:** Nur kurz, weil wir die Diskussion schon hatten, aber leider nicht zur Klärung gekommen sind bezüglich Komorbidität. Die Frage an Sie: Gelten die Schlussfolgerungen zur Therapie der essenziellen Hypertonie auch für Patienten mit Herzinsuffizienz, mit koronarer Herzerkrankung und Niereninsuffizienz?

**Peter T. Sawicki:** Man muss sich die anderen Erkrankungen bei Patienten anschauen. Noch einmal: Dies ist keine Leitlinie.

**Heribert Schunkert:** Die Antwort ist also: Nein.

**Peter T. Sawicki:** Die Antwort ist: In der individuellen Behandlung des Patienten muss man sich den Patienten anschauen mit all seinen Komorbiditäten. Die Komorbidität, die hier abgebildet war, ist ja dargestellt, zum Beispiel Diabetes. Aber wir haben uns zum Beispiel nicht eine Untergruppe von Patienten mit Herzinsuffizienz angeschaut, weil die meistens ja auch nicht eingeschlossen waren. Die Antwort ist also: Nein. Bei Herzinsuffizienz: Nein.

**Heribert Schunkert:** Bei Herzinsuffizienz gelten also diese Schlussfolgerungen zur Therapie der essenziellen Hypertonie nicht. Bei der koronaren Herzerkrankung?

**Peter T. Sawicki:** Bei der koronaren Herzerkrankung haben wir das meines Wissens auch nicht gemacht.

**Heribert Schunkert:** Also auch ausgeschlossen. Und die Niereninsuffizienz?

**Stefan Lange:** Vorsicht!

**Peter T. Sawicki:** So kann man das nicht machen.

**Heribert Schunkert:** Aber das ist wichtig. Die Koinzidenz betrifft ja eine Vielzahl von Patienten. Wenn Sie sagen, dass Sie die KHK als Komorbidität nicht angeschaut haben, dann gilt der Schluss ...

**Stefan Lange:** Nein, das stimmt nicht. Wir konnten es nicht anschauen. Jetzt müssen wir vorsichtig sein. Wir hätten uns das anschauen wollen, aber es ist in den Studien nicht berichtet, entsprechende Subgruppenanalysen. Wir können uns nur auf das zurückziehen, was in Studien untersucht und berichtet ist.

**Heribert Schunkert:** Es gibt ja eine Leitlinientherapie zur koronaren Herzerkrankung.

**Stefan Lange:** Wir haben aber keine Leitlinien bewertet, sondern Studien.

**Joachim Hoyer:** Können Sie das ins Fazit aufnehmen?

**Stefan Lange:** Dass wir Studien bewertet haben?

**Joachim Hoyer:** Nein, die Komorbidität ist als Behandlungsmotiv, finde ich, nicht richtig repräsentiert im Fazit.

**Stefan Lange:** In den Studien. Das Fazit basiert ja auf den Studien.

**Heribert Schunkert:** Sie sprechen von der essenziellen Hypertonie. Und diese essenzielle Hypertonie tritt gemeinsam auf mit einer koronaren Herzerkrankung. Für diese Kombination gelten Ihre Empfehlungen nicht, weil eben die koronare Herzerkrankung ...

**Stefan Lange:** Diese Zwangsläufigkeit sehe ich nicht.

**Heribert Schunkert:** Aber es gibt bei der koronaren Herzerkrankung Leitlinien, die sagen, dass eine Therapie mit einem ACE-Inhibitor durchgeführt werden sollte.

**Stefan Lange:** Aufgrund welcher Endpunktstudie?

**Heribert Schunkert:** Die Hoch-Studie, die Camelot-Studie, die Europa-Studie und viele andere Studien. Das sind alle Studien, die gezeigt haben, dass ein ACE-Inhibitor ...

**Stefan Lange:** Besser ist als ein Diuretikum bei Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit, bezogen auf Endpunkte.

**Heribert Schunkert:** Das sind alle Therapien, die mit harten Endpunkten gezeigt haben, dass ein ACE-Hemmer ...

**Stefan Lange:** Besser ist als ein Diuretikum.

**Heribert Schunkert:** ... einen Therapievorteil abbildet ...

**Stefan Lange:** Gegenüber Placebo.

**Heribert Schunkert:** ... und deswegen in der Leitlinie ist. Das muss eine Leitlinie sein.

**Dieter W. Paar:** Gegenüber einer Standardtherapie.

**Peter T. Sawicki:** Wir haben das jetzt verstanden. Ich verstehe, was Sie sagen wollen. Wir haben bestimmte Leitlinien, die sagen, dort hat bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung die Therapie so und so zu beginnen. Und jetzt sehen Sie den Widerspruch zu unserem Fazit. Das haben wir verstanden und aufgenommen. Das Problem ist, dass die Fragestellung dieses Berichts eine etwas andere ist.

**Heribert Schunkert:** Die Überlappung, die wir hier angesprochen haben, koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Diabetes, betrifft größenordnungsmäßig 50 %, wenn nicht mehr, aller Patienten mit essenzieller Hypertonie. Das heißt, Ihre Schlussfolgerungen greifen für einen substanziellen Anteil der Patienten mit essenzieller Hypertonie nicht, wenn Komorbiditäten bestehen, die aufgrund evidenzbasierter Studien und Leitlinien ...

**Peter T. Sawicki:** Das sind keine evidenzbasierten Studien.

**Heribert Schunkert:** Europa, Hope, Camelot, das sind alles Studien, die eine klare Evidenz zum Vorteil von bestimmten antihypertensiven Wirkstoffen gezeigt haben, die transportiert werden in eine Leitlinienempfehlung für ein Antihypertensivum, wenn eben eine koronare Herzerkrankung ...

**Peter T. Sawicki:** Das habe ich ja verstanden. Aber haben Sie Herrn Lange zugehört? Wir hätten diese Studien eingeschlossen, Patienten mit koronaren Herzerkrankungen, mit Hypertonie, Vergleich ACE-Hemmer versus ein anderes Antihypertensivum. Nur, wir haben solche Studien nicht gefunden. Das ist der Punkt.

**Joachim Hoyer:** Das ist gar kein Problem. Aber dann müsste Komorbidität extra benannt werden, dass es eben nicht bedacht werden konnte. Aber es muss im Fazit im ersten oder zweiten Satz stehen. Sie haben gesagt, wir wollen wegen unserer Leitlinien. Nicht wegen meiner Leitlinien, sondern wegen der Ärzte, die irgendetwas von diesem Vorbericht haben wollen. Darum geht es.

**Peter T. Sawicki:** Das ist jetzt doch Ihre Meinung.

**Joachim Hoyer:** Das weiß ich nicht.

**Heribert Schunkert:** Die Resultate dieser Studien repräsentieren ja keine Meinungen, sondern das repräsentiert die Evidenz bei Zehntausenden von Patienten, was zum Beispiel die koronare Herzerkrankung anbetrifft, wo eben ACE-Hemmer einen Überlebensvorteil gebracht

haben, was einmündet in die Leitlinien. Es ist konsequent. Sie haben diese Frage nicht untersucht, konnten Sie auch nicht untersuchen, weil es nicht Ihr Auftrag war. Deswegen sollte man diese wichtige Patientengruppe aus Ihrem Fazit herausnehmen, weil da eben andere Evidenz letztendlich greift, um die Therapie zu entscheiden.

**Peter T. Sawicki:** Das haben wir verstanden. Nur, es ist nicht abbildbar in den Studien, die Head-to-Head-Vergleiche. Deswegen können wir es wahrscheinlich so nicht machen.

**Stefan Lange:** Es trifft nicht zu, dass wir es nicht untersucht haben. Nur weil wir nichts gefunden haben, heißt es nicht, dass wir nichts untersucht haben. Wir wollten es ja gerne untersuchen. Es ist eben in den Studien nicht verfügbar gewesen. Es kann sein, dass sich ein solcher Unterschied in der Effektivität zwischen verschiedenen Antihypertensiva herausgestellt hätte, es kann aber auch nicht sein.

**Peter Bramlage:** Ich habe eine Frage. Sie haben vorhin gesagt, es gibt keine Studie ACE-Hemmer versus Diuretikum, die einen Vorteil des ACE-Hemmers belegt. Gibt es denn – das wäre ja die Grundlage für diese Annahme – eine Vergleichsstudie Diuretika versus Placebo, die überhaupt belegen, dass die Diuretika in der Indikation gut sind?

**Peter T. Sawicki:** In welcher Indikation?

**Peter Bramlage:** Wenn Sie jetzt über Compelling Indications reden, KHK, Herzinsuffizienz. Sie hatten vorhin gesagt, gegen den Referenzstandard Diuretika gibt es keine Studien. Nur, wenn es die gegen Placebo gibt, aber es gibt keine Studien für das Diuretikum versus Placebo, dann ist ja wohl klar, dass ich den ACE-Hemmer nehme und nicht das Diuretikum.

**Peter T. Sawicki:** Es gibt doch Studien, die Patienten mit KHK mit eingeschlossen haben.

**Peter Bramlage:** Das ist ja nicht die Frage. Die Frage ist, wenn ich jemanden habe mit Compelling Indications, der sozusagen schon mit der Begleiterkrankung in die Studie hineingeht, ist da die Situation nicht eine andere?

**Peter T. Sawicki:** Ich verstehe, was Sie meinen, dass man dann auf dieser Ebene auf die placebokontrollierten Studien eingeht. Aber das würde man ja nicht durchhalten bei Patienten.

**Peter Bramlage:** Dass es da Evidenzlücken gibt, nur zu sagen, es gibt keinen Vergleich mit Diuretika und deswegen ist die Frage nicht mehr relevant, sondern die muss ich als relevant einstufen. Ich würde fordern, dass es eine placebokontrollierte Studie gibt, um das Diuretikum nach vorne zu rücken.

**Peter T. Sawicki:** Ich glaube, das ist ein gedanklicher Kurzschluss. Wenn Sie eine Untergruppe mit Patienten mit Typ-1-Diabetes haben, zum Beispiel Patienten, die schon so und so lange mit irgendetwas behandelt sind, zum Beispiel mit ACE-Hemmer: Würden Sie dann die Frage für den Beleg des Insulinsnutzens stellen? Man muss das mal untersuchen

gegen Placebo? Das macht doch keinen Sinn. Man überträgt doch aus anderen Studien auch die Evidenz darauf. Aber ich habe verstanden, was Sie meinen.

**Andrea Pahor:** Ich wollte den Punkt „Kosteneffektivität“ aufnehmen.

**Stefan Lange:** Das ist nicht Gegenstand des Berichts.

**Andrea Pahor:** ALLHAT hat eine Publikation zur Kosteneffektivität veröffentlicht, und die hat nicht den Vorteil von Diuretika eindeutig bewiesen, da zwar nicht signifikante, aber trotzdem vorhandene Überlebensunterschiede zu Kalziumantagonisten ...

**Manfred Anlauf:** Das ist eine vergleichende Nutzenbewertung. Und in der Anhörung zur Kosten-Nutzen-Analyse haben wir immer gesagt, das machen wir ja schon mit der Nutzenbewertung. Jetzt habe ich mich am Ende gefragt: Wie sieht der Nutzen eigentlich aus? Welche Parameter des Nutzens haben wir denn jetzt beispielsweise für die Saluretika im Vergleich zu den anderen? Was wir haben, sind nur Vergleichszahlen von Relativwerten. Aber einen absoluten, für uns greifbaren, eventuell dann auch für Kosten-Nutzen-Analysen zu verwertenden Nutzenparameter haben Sie nicht erzeugt. Ist das richtig?

**Stefan Lange:** Für eine Kosten-Nutzen-Analyse wäre das unter Umständen schwierig. Wenn man einen Nullpunkt haben will, dann bräuchte man die placebokontrollierte Studie mit Diuretika. Aber das ist nicht Gegenstand des Berichts und des Auftrags.

**Peter T. Sawicki:** Das müssten wir dann bei einem solchen Berichtsplan zur Kosten-Nutzen-Bewertung überlegen, wie wir die Zusatznutzen mit den Zusatzkosten.

**Stefan Lange:** Wenn es, wie sich bei manchen Parametern herausgestellt hat, keinen Unterschied zwischen den verschiedenen Substanzen gibt, dann kann es auch keine Kosteneffektivität geben.

**Andrea Pahor:** Keinen signifikanten Unterschied. Wenn allerdings ein Unterschied da ist, aber nicht signifikant, dann kann es durchaus sein, dass es kosteneffektiver wird.

**Stefan Lange:** Ich muss mich korrigieren. Es kann Kosteneffektivität geben. Ich nehme dann das Billigste, wenn alles gleich ist.

**Peter T. Sawicki:** Frau Pahor sagte, man ...

**Timo Wasmuth:** Das hat nichts mit einem unterschiedlichen Verständnis von Signifikanz, sondern mit einer unterschiedlichen Definition von Nutzen in der Gesundheitsökonomie zu tun.

**Peter T. Sawicki:** Gut.

Mit einer kleinen Verspätung möchte ich diese wissenschaftliche Erörterung beenden. Ich wollte eigentlich zum Schluss sagen, dass sich zunehmend abzeichnet, dass man auch sehr kontroverse und schwierige Aspekte hier konstruktiv diskutieren kann. Aber aufgrund des Endes dieser Diskussion muss ich noch einmal darüber nachdenken, ob das wirklich so ist. Aber es wird schon besser, mit kleinen Rückschlägen von verschiedenen Seiten. Das Ziel hier ist, dass wir über die wissenschaftlich kontroversen Dinge nicht so sprechen, dass wir uns hinterher auf den größten gemeinsamen Nenner einigen, weil dann müsste man auch festlegen, wie dieser Kreis zusammengesetzt ist. Er ist mitnichten irgendwie demokratisch zusammengesetzt. Das Ziel ist, dass man sich gegenseitig versteht, dass wir verstehen, was die Hintergründe der Einwürfe sind, und dass man das hinterher transparent machen kann. Das gelingt meiner Meinung nach im Laufe der letzten zwei Jahre immer besser bei denjenigen, die das auch zum Ziel haben.

Ich bedanke mich bei Ihnen für die schriftlichen und mündlichen Kommentare. Sie werden dann auf unserer Webseite den Abschlussbericht A05-09 lesen.

**Joachim Hoyer:** Ich habe gelesen, der Abschlussbericht geht an den G-BA und acht Wochen später wird er veröffentlicht. Wann können wir den sehen?

**Peter T. Sawicki:** Acht Wochen später.

**Joachim Hoyer:** Der G-BA hat ihn also acht Wochen vor uns.

**Peter T. Sawicki:** Richtig. Das Kuratorium hat es früher. Herr Wahler wird es Ihnen bestimmt zukommen lassen.

**Steffen Wahler:** Das ist eine Unterstellung, Herr Sawicki. Das finde ich nicht in Ordnung. Ich halte es für vertraulich. Wie kommen Sie auf so eine Unterstellung?

**Peter T. Sawicki:** Weil wir die Erfahrung machen, dass die Vorberichte, die an das Kuratorium gehen, an die Pharmafirmen weitergereicht werden.

**Steffen Wahler:** Davon weiß ich nichts.

**Peter T. Sawicki:** Das sage ich Ihnen jetzt, dass wir die Erfahrung machen. Ich habe den Verdacht, dass Sie das weiterreichen, obwohl es vertraulich ist. Es ist ein Verdacht, keine Unterstellung.

**Joachim Hoyer:** Gibt es eine Zeitplanung? Wann, meinen Sie, werden Sie den Abschlussbericht fertig haben?

**Stefan Lange:** Das wird sicherlich noch einige Monate in Anspruch nehmen. Jetzt wird erst einmal das Protokoll erstellt. Dann ist Weihnachten. Dann muss das Protokoll gegengelesen werden. Wir müssen uns mit Ihren Stellungnahmen auseinandersetzen. Die münden dann

noch einmal in ein Dokument, wo wir unter anderem auch die verschiedenen Studien, die jetzt noch einmal angesprochen worden sind, diskutieren werden. Das ist noch ein bisschen aufwendig. Ich denke, in der ersten Hälfte 2009.

**Joachim Hoyer:** Wir hatten im ersten, zweiten Quartal diesen Vorbericht erwartet laut Ihrer Webseite, und er ist dann im September gekommen. Dann hatten wir vier Wochen Zeit, dazu Stellung zu nehmen. Das fanden wir unglücklich. Es ist einfacher, seinen eigenen Zeitplan vorzubereiten, wenn man weiß, wann Vorberichte kommen, weil das schon intensiv ist, die Dinge durchzuarbeiten.

**Peter T. Sawicki:** Wir bemühen uns, die Zeitpläne einzuhalten, nicht nur wegen der Stellungnehmenden, sondern auch wegen der Unterausschüsse des Gemeinsamen Bundesausschusses. Es klappt nicht immer, aber wir arbeiten daran.

**Joachim Hoyer:** Wir hätten gerne transparentere Nachricht. Wir haben nämlich schon Anfang September angerufen und gefragt, wann der Vorbericht kommt. Das wäre hilfreich.

**Peter T. Sawicki:** Das ist für alle hilfreich, wenn man die Zeitpläne einhält. Das gilt auch für unsere Planung. Es ist aber nicht immer möglich.

Vielen Dank.

**Anhang: Dokumentation der Stellungnahmen**

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen .....</b>	<b>A 2</b>
<b>A 1.1 Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft.....</b>	<b>A 2</b>
<b>A 1.2 Astra Zeneca GmbH .....</b>	<b>A 11</b>
<b>A 1.3 Bayer Vital GmbH .....</b>	<b>A 24</b>
<b>A 1.4 Berlin-Chemie AG.....</b>	<b>A 34</b>
<b>A 1.5 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH &amp; Co KG .....</b>	<b>A 41</b>
<b>A 1.6 Bristol Myer Squibb GmbH &amp; Co. KGaA.....</b>	<b>A 71</b>
<b>A 1.7 Deutsche Hochdruckliga e. V. ....</b>	<b>A 83</b>
<b>A 1.8 Deutsche Hochdruckliga e. V. ....</b>	<b>A 88</b>
<b>A 1.9 Deutsche Hochdruckliga e. V. ....</b>	<b>A 94</b>
<b>A 1.10 Deutsche Hypertoniegesellschaft / Deutsche Hochdruckliga e. V.....</b>	<b>A 102</b>
<b>A 1.11 Deutsche Hochdruckliga e. V. ....</b>	<b>A 106</b>
<b>A 1.12 Deutsche Hochdruckliga e. V. ....</b>	<b>A 111</b>
<b>A 1.13 Deutsche Hochdruckliga e. V. ....</b>	<b>A 116</b>
<b>A 1.14 Merck Pharma GmbH.....</b>	<b>A 127</b>
<b>A 1.15 MSD Sharp &amp; Dohme GmbH .....</b>	<b>A 140</b>
<b>A 1.16 Novartis Pharma GmbH.....</b>	<b>A 149</b>
<b>A 1.17 Pfizer Deutschland GmbH.....</b>	<b>A 162</b>
<b>A 1.18 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH.....</b>	<b>A 168</b>
<b>A 1.19 Solvay Arzneimittel GmbH .....</b>	<b>A 180</b>
<b>A 1.20 Takeda Pharma GmbH .....</b>	<b>A 185</b>
<b>A 1.21 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V. ....</b>	<b>A 194</b>
<b>A 2 Stellungnahmen von Privatpersonen.....</b>	<b>A 207</b>
<b>A 2.1 Bramlage, Peter, Dr. med. ....</b>	<b>A 207</b>
<b>A 2.2 Griebenow, Reinhard, Prof. Dr. med. ....</b>	<b>A 218</b>

## **A 1 Stellungnahmen von Organisationen, Institutionen und Firmen**

### **A 1.1 Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft**

**Autor:**

Gundert-Remy, Ursula, Prof. Dr. med.

**Adresse:**

Prof. Dr. med. Ursula Gundert-Remy  
Arzneimittelkommission der Deutschen Ärzteschaft  
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)

Version 2.0

Berlin, den 17.10.2008

[www.akdae.de](http://www.akdae.de)

Die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft (AkdÄ) hatte am 21.03.2007 zur Methodik und zum Ergebnis des Vorberichtes A05-09 Version 1.0 des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) „Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie“ eine Stellungnahme abgegeben, die neben 35 anderen Stellungnahmen in der Dokumentation und Würdigung des IQWiG aufgeführt wurde. Für die weitere Bearbeitung des Berichtsplanes wurden von der AkdÄ folgende Anregungen gegeben:

- Vergleich der eigenen Metaanalyse mit anderen vergleichenden Übersichten.
- Erweiterung der Einschlusskriterien, so dass zusätzliche Studien berücksichtigt, der Datensatz vergrößert, die Aussage differenziert und der Eindruck vermieden werden könnte, dass die Auswahl mit Blick auf das Ergebnis gezielt getroffen worden sei.
- Subgruppenanalysen, z. B. zu Alter oder Komorbidität, wurden eingefordert.
- Die in den einzuschließenden Studien zu bearbeitenden Endpunkte sollten überdacht und Verträglichkeit sowie Einnahmetreue eingehender gewürdigt werden.
- Es sollten Analysen unter differentialtherapeutischen Erwägungen vorgenommen werden.
- Neue Studien zu noch offenen Fragen sollten angeregt werden.
- Ein Ziel der Nutzenbewertung sollte sein, die Versorgungswirklichkeit zu verbessern.

Anhand der beim IQWiG eingegangenen Stellungnahmen wurde der Berichtsplan geändert. Die Version 2.0 des Berichtsplans beinhaltet Änderungen, die sich durch die Stellungnahmen ergeben haben. Die vorgenommenen Änderungen bestehen aber nur aus geringen inhaltlichen Veränderungen (eine Studie wurde zusätzlich berücksichtigt), einer ausführlicheren Darstellung der Methodik und einer differenzierteren Beschreibung der Ergebnisse. Die unverändert vorgetragenen Argumente des IQWiG für eine sehr stringente Definition der Einschlusskriterien der zu berücksichtigenden Studien bleiben daher diskussionswürdig und gehen nur unzureichend auf die Anforderungen der praktischen Medizin ein (z. B. Erörterungen zu speziellen Patientengruppen).

Der überwiegende Teil der Änderungsvorschläge der AkdÄ ist in der Version 2.0 des IQWiG nicht berücksichtigt worden. Dies wird im Folgenden detailliert ausgeführt.

## 1. Auswahl der Studien

Die AkdÄ hatte zur Erweiterung der Studienbasis eine Liberalisierung der Eskalationstherapie sowie die Einbeziehung indirekter Vergleiche und placebokontrollierter Studien vorgeschlagen.

Das IQWiG hat den Vorschlag, Studien mit der Eskalationstherapie zu betrachten, aufgenommen, aber zugleich wieder so restriktiv, dass wichtige Studien weiterhin ausgeschlossen blieben. Studien mit a priori ungleich geplanten Eskalationsschemata der Therapien wurden in die Analyse nur dann aufgenommen, wenn nicht mehr als 5 % der Patienten der ungleich geplanten Gruppe eine solche Therapie erhielten. Das IQWiG hat jedoch keine Begründung geliefert, warum die Begrenzung auf genau 5 % und nicht z. B. auf 25 % der Patientengruppen festgelegt wurde. Hätte man den Wert von 25 % festgelegt, wäre die ANBP2-Studie, die von dem britischen National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) und der Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) jeweils berücksichtigt wurde, auch in die Analyse des IQWiG einzuschließen gewesen. Wegen der durch das IQWiG willkürlich und unbegründet festgelegten Grenze von 5 % (der Anteil betrug nach Antwort der Autoren der ANBP2-Studie vom 24.01.2008 24 % (8745 Patienten)) wurde die ANBP2-Studie trotz erweiterter Einschlusskriterien weiterhin ausgeschlossen. Schließlich fehlt für die ANBP2-Studie die Angabe, wie viele Patienten der Diuretikagruppe einen ACE-Hemmer erhielten. Für den Fall eines Prozentsatzes von etwa 20 bis 30 würde eine Überkreuztherapie vorliegen, die nach dem Berichtsplan erlaubt war.

Diese Studie ist für die Gesamtanalyse wichtig, da in ihr trotz der zusätzlichen Anwendung von Diuretika in der ACE-Hemmergruppe signifikant weniger kardiovaskuläre Ereignisse als in der Diuretikagruppe auftraten (695 versus 736 Ereignisse) (Wing et al: N Engl J Med 2003; 348: 583–592). Der Diuretikaanteil in der ACE-Hemmergruppe kann sich also allenfalls nachteilig für die Risikoreduktion in der ACE-Hemmergruppe ausgewirkt haben. Somit besteht aus arzneitherapeutischer Sicht nach wie vor kein Grund, diese auch sonst international hoch eingeschätzte Studie (z. B. durch NICE und CADTH) aus der Nutzenbewertung der Antihypertensiva auszuschließen.

Andererseits hätte das IQWiG nach dem von ihm festgelegten 5 %-Ausschlusskriterium für ungleich geplante Eskalationsschemata auch die ALLHAT-Studie ausschließen müssen, da 6,9 %–16,9 % der Patienten eine andere als die geplante Arzneitherapie erhielten (The ALLHAT Officers and Coordinators: JAMA 2002; 288: 2981–2997). Zwar war a priori

vorgesehen, dass nach ungenügender Blutdruckeinstellung eine Eskalationstherapie erfolgen sollte; für diese war eine begrenzte Anzahl von Antihypertensiva (nicht die Prüfmedikamente) vorgesehen (siehe Tab. 6 in Davis et al., American Journal of Hypertension 1996; 9: 342-362), jedoch stand die Auswahl für den behandelnden Studienarzt frei („*The choice of second line drug(s) is at the discretion of the treating study investigator*“, S. 348).

Auch die ASCOT-BPLA-Studie wurde vom IQWiG aus der Nutzenbewertung ausgeschlossen, weil die Mehrzahl der Patienten zum Studienende (insgesamt 78 %) mit einer Kombinationstherapie aus einem Betablocker und einem Thiaziddiuretikum bzw. aus einem Kalziumantagonisten und einem ACE-Hemmer behandelt wurden. Als Begründung für den Ausschluss wurde angegeben, dass „*die Kombinationstherapie zwischen den Gruppen nicht vergleichbar war*“. Warum die beiden Kombinationstherapien pharmakodynamisch nicht vergleichbar sein sollen, wurde vom IQWiG nicht dargestellt. Die Amlodipin-Perindopril-Kombination senkte den Blutdruck nach 5,5 Jahren etwas stärker als die Atenolol-Thiazid-Kombination (um 2,7 bzw. 1,9 mm Hg), jedoch reicht dieser Unterschied nicht aus, um die signifikant stärkere Senkung der Gesamtmortalität um 19 % durch die Amlodipin-Perindopril-Kombination zu erklären (Dahlhöf et al: Lancet 2005; 366: 895–906). Auch in ALLHAT erhielten etwa die Hälfte der Patienten eine Kombinationstherapie (45,6 %–55,7 %). Damit bestätigt sich der Eindruck, dass das IQWiG die Ausschlusskriterien, in diesem Fall für die Kombinationstherapie, zu restriktiv festlegt. Bei der Behandlung der Hypertonie ist die Kombinationstherapie jedoch häufig notwendig.

Die NICS-EH-Studie wurde zwar, wie von der AkdÄ gefordert, von der Analyse ausgeschlossen und dafür die MRC-TMH-Studie aufgenommen, die Gesamtzahl der analysierten Studien blieb aber somit gleich. Dazu anzumerken ist, dass in der MRC-TMH-Studie 48 % der älteren Patienten des Diuretikaarmes und 63 % der älteren Patienten des Betablockerarmes diese Behandlung vorzeitig beendeten. Außerdem stellt der Vorbericht zu dieser Studie fest: „...*bei der MRC-TMH-Studie war nicht sicher auszuschließen, dass das Eskalationsschema in beiden Gruppen im ersten Schritt unterschiedlich war.*“

Der gut begründeten, weitergehenden Empfehlung der AkdÄ, die Art der Eskalationstherapie unberücksichtigt zu lassen, um damit die Möglichkeit zu bekommen, weitere Studien wie ASCOT-BPLA oder INVEST aufnehmen zu können, wurde ebenfalls nicht gefolgt.

Auch der inzwischen erschienene und im neuen Vorbericht zitierte HTA-Bericht der CADTH schloss mit 26 wesentlich mehr Studien ein als der Vorbericht des IQWiG. Die Anzahl der

vom IQWiG berücksichtigten Studien blieb mit 18 (bei Dreifachzählung von ALLHAT) unverändert gegenüber der ersten Version des Vorberichtes.

Das IQWiG ist bei seinen einengenden Kriterien für die Auswahl der einzuschließenden Studien geblieben. Die Datenbasis ist dadurch sehr begrenzt. Viele klinisch relevante Fragen, z. B. Reaktion von Untergruppen, Nebenwirkungshäufigkeiten usw. können damit weniger präzise oder gar nicht beantwortet werden.

Weiterhin hatte die AkdÄ die Einbeziehung indirekter Vergleiche und placebokontrollierter Studien in die Nutzenbewertung vorgeschlagen. Das IQWiG ist darauf überhaupt nicht eingegangen. Placebokontrollierte Studien wurden im Gegensatz zum oben zitierten kanadischen HTA-Bericht und zum Vorgehen des NICE nicht berücksichtigt. Auch in der vorliegenden überarbeiteten Version setzt sich das IQWiG nicht mit dem Problem auseinander, dass in dem von ihm gewählten methodischen Ansatz Monotherapeutika überwiegend anhand ihrer Wirksamkeit in Kombination mit anderen Antihypertensiva bewertet werden.

Die AkdÄ hatte kritisiert, dass das Einschlusskriterium des Vorberichtes, nur Studien einzubeziehen, in denen eine Kombinationsbehandlung mit in Deutschland zugelassenen und verfügbaren Arzneimitteln erfolgte, inkonsistent angewendet wurde. Dieser Kritik begegnete das IQWiG mit dem Ausschluss der NICS-EH-Studie. Wir halten dies für eine unzureichende Korrektur. Im übrigen wirkt der Bezug auf das Kriterium „Verfügbarkeit eines Wirkstoffs“ in Kombinationspräparaten konstruiert, wie aus der Anregung der AkdÄ, das Kriterium der Verfügbarkeit auf dem deutschen Markt zu korrigieren, hervorgeht. Wenn nach Meinung des IQWiG keine Einzelbewertung von Wirkstoffen vorgenommen werden soll, sondern nur von Wirkstoffgruppen, dann reicht es nach unserer Auffassung aus, wenn eine entsprechende Wirkstoffgruppe am Markt ist.

## **2. Subgruppen**

Auch die Subgruppenanalyse in der Version 2.0 führt nicht zu anderen Ergebnissen als die Analyse der Version 1.0. Die Darstellung der Ergebnisse ist jedoch präziser und mit Tabellen und Abbildungen angereichert. So wird etwa bei der Darstellung der antihypertensiven Behandlung von Diabetikern der Zusatznutzen der Stoffe beim Vergleich miteinander bei den verschiedenen Endpunkten dargestellt, ohne dass sich dadurch die globale Feststellung der Version 1.0 ändert: *„Es kann auf Grund der Angaben keine Aussage darüber getroffen*

werden, ob unterschiedliche Therapieeffekte bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus vorhanden waren.“ Ebenso konnte nicht nachgewiesen werden, dass das Alter Therapieeffekte signifikant modifiziert. Bei Schwarzen gibt es einen Unterschied im Vergleich zu Nicht-Schwarzen. Auch dabei bleibt es: Die RAAS-Inhibitoren sind im Vergleich zu Diuretika als auch zu Betablockern unterlegen.

Nach wie vor fehlt der Hinweis, dass alle Ergebnisse wegen der Auswahl der Studien ganz überwiegend für Patienten im Alter zwischen 50 und 85 Jahre gelten.

### **3. Endpunkte**

Der Vorschlag der AkdÄ, primäre und sekundäre Endpunkte getrennt zu bewerten, ist in den Vorbericht zumindest teilweise aufgenommen worden.

Die Einbeziehung eines Diabetes mellitus als Endpunkt wurde dagegen wiederum mit rein formalen Argumenten durch das IQWiG abgelehnt. Nach Auffassung des IQWiG ist die prognostische Bedeutung therapieassoziierter Änderungen der Blutzuckerkonzentration unklar. Deshalb wird die Inzidenz eines Diabetes mellitus unter antihypertensiver Therapie zwar erfasst, aber nicht als patientenrelevanter Endpunkt gewertet. Als patientenrelevante Endpunkte werden vom IQWiG nur Komplikationen des Diabetes mellitus interpretiert. Die Auswahl der Endpunkte spiegelt die praktische Arzneitherapie und eine leitliniengemäße Versorgung von Patienten nicht wider, da bei der Behandlung des Diabetes mellitus nicht ausschließlich Komplikationen als therapeutisch relevante Endpunkte angesehen werden.

### **4. Differentialtherapie**

Die Arzneimittelkommission hatte in ihrer Stellungnahme kritisiert, dass Nutzenbewertungen für einzelne Patientengruppen mit Empfehlungen für eine individualisierte Therapie fehlen. Hierzu wurde nicht Stellung genommen. Die AkdÄ regt an, dies zu überprüfen, da andere Institutionen (z. B. NICE) gerade zu diesem Punkt klare Empfehlungen bei der Initialtherapie der Hypertonie gegeben haben.

## Fazit

Der vom IQWiG vorgelegte Vorbericht Version 2.0 „Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie“ unterscheidet sich von der Version 1.0 durch ausführlichere Begründungen der Entscheidungen und eine detailliertere Darstellung der Ergebnisse. Es ist anzuerkennen, dass die Daten sorgfältig aufbereitet und analysiert wurden. Der Bericht lässt aber erkennen, dass das IQWiG weite Teile der Anregungen der AkdÄ zur Überarbeitung nicht berücksichtigt hat. So überrascht auch nicht, dass das Fazit des Berichts unverändert gegenüber der Version 1.0 beibehalten wurde: *“Diuretika sind als einzige Wirkstoffgruppe bei der Reduktion der Hypertoniefolgekomplikationen keiner anderen Wirkstoffgruppe unterlegen und weisen in einzelnen Aspekten Vorteile gegenüber ACE-Hemmern und Kalziumantagonisten auf.”* Dabei fehlt an dieser Stelle im Gegensatz zur ersten Version der für praktische Konsequenzen wichtige Hinweis, dass in den berücksichtigten Studien ganz überwiegend das lang wirkende Chlorthalidon (Halbwertszeit 50 Stunden) gegeben wurde, auf das in Deutschland nur ca. 1,5 % der verordneten definierten Tagesdosen entfallen, im Gegensatz zu dem Anteil von 69 % des kürzer wirkenden Hydrochlorothiazid (Halbwertszeit 6–8 Stunden).

Die Autoren des Vorberichtes finden sich dabei *„weitgehend bestätigt“* durch einen 2007 erschienenen HTA-Bericht der CADTH in dem festgestellt wird: *„Unter Thiaziden nahmen im Vergleich zu ACE-Hemmern Schlaganfallereignisse ab, im Vergleich zu Kalziumantagonisten war das Auftreten einer Herzinsuffizienz seltener, kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse zusammen genommen waren jedoch nicht signifikant unterschiedlich.“* Ähnlich waren die Ergebnisse der Analysen des NICE 2006, wobei jedoch eine gemeinsame Erfassung der kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen bei NICE im Gegensatz zu CADTH fehlt.

Im Kapitel *„6.5 Vergleich des Hypertonieberichts A05-09 IQWiG 2008 mit anderen systematischen Übersichten und der NICE-Leitlinie“* (Seite 214 ff.) wird nicht diskutiert, welche Faktoren dazu führen, dass die CADTH bei den zusammengenommenen Komplikationsraten im Gegensatz zum IQWiG keinen Unterschied feststellt. Wir halten diese Fragestellung für wichtig, ist doch für die Beurteilung einer Wirkstoffgruppe vor allem die Summe der Komplikationen bedeutsam. Über- oder Unterlegenheiten bei einzelnen Organkomplikationen geben dagegen lediglich therapeutisch verwertbare Hinweise für die Differenzialtherapie.

Bei konsequenter, unvoreingenommener Berücksichtigung der genannten Kritikpunkte an der ersten Version des Vorberichtes und weiterer Vorschläge, die das IQWiG erhalten hat, wären neue Erkenntnisse durchaus zu erwarten gewesen. Des Weiteren fehlt nach Auffassung der AkdÄ eine Reihe von Metaanalysen mit einem vom kanadischen und vom britischen Vorgehen sowie vom Cochrane Review abweichenden methodischen Vorgehen. Selbst bei teststatistischen Bedenken hätte eine Regression von Odds Ratios kardiovaskulärer Komplikationen zu Blutdruckdifferenzen zwischen den Behandlungsarmen, wenn sie für die Thiazid-basierte Therapie erstellt worden wäre, einen wichtigen deskriptiven Beitrag leisten können, der bisher für Thiazide in der Literatur noch nicht vorliegt.

Zusätzlich sieht sich die AkdÄ veranlasst, die Formulierung eines kurzen Weges von der Deskription von Studienergebnissen zur Präskription künftiger Hochdruckbehandlung zu kritisieren, die der Satz des Vorberichtes impliziert: *„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.“* Das NICE widmete 2006 der Umsetzung von der Evidenz zu Empfehlungen ein ganzes Kapitel, in dem unter anderem festgestellt wird: *„...the Guideline Development Group (GDG) gave due primacy to this evidence, but other factors were taken into account. Adverse events data and issues of patient concordance were particularly noted...“* (...die Entwicklungsgruppe für Leitlinien gab dieser Evidenz den gebührenden Vorzug, aber auch andere Faktoren wurden in Betracht gezogen. Insbesondere Daten zu unerwünschten Ereignissen und Fragen der Zustimmung der Patienten wurden mit besonderem Schwergewicht in die Bewertung einbezogen...). Die Chance des IQWiG zu diesen Daten und therapeutisch wichtigen Fragen einen wesentlichen Beitrag zu leisten, wurde auch in dem Vorbericht 2.0 nicht wahrgenommen.

In dem inzwischen publizierten Vorschlag des IQWiG zur Kosten-Nutzen-Bewertung von Therapien findet sich die Vorstellung, dass Analysen wie die hier vorliegende den Nutzen einer Behandlung erfassen. Dies trifft für den Vorbericht 2.0 nicht zu. Hier werden lediglich anhand von Relationen von Relativwerten einzelne Aspekte von Über- oder Unterlegenheiten erfasst. Diese Relationen müssten aber in Parameter für den Nutzen wie *„gewonnene Lebensjahre“* oder *„qualitätsadjustierte Lebensjahre“* konvertiert werden. Diese Umsetzung fehlt. Insofern erlauben die Resultate der Analyse des Vorberichts 2.0 keine vergleichende Kosten-Nutzen-Bewertung der Therapie mit verschiedenen Antihypertensiva.

## **A 1.2 AstraZeneca GmbH**

### **Autoren:**

Holler, Dirk, Dr.

Pahor, Andrea, Dr.

Richter, Kai, Dr.

### **Adresse:**

Dr. Kai Richter

AstraZeneca GmbH

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, 17.10.2008

---

#### **1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien**

##### **1.1. Folgende Bewertungen einzelner Studien sind nicht zutreffend und müssen überarbeitet werden**

Laut Vorbericht (4.1.2. Intervention und Vergleichsbehandlung) wurden Studien mit prospektiv im Studienprotokoll geplanter Überkreuzeskalation der in der Studie primär untersuchten Wirkstoffgruppen in die Bewertung eingeschlossen, sofern die Therapie mit einer Monotherapie begonnen wurde.

Studien mit a priori ungleich geplanten Eskalationsschemata der Therapien wurden aus der Bewertung ausgeschlossen, mit der Begründung es sei kein zuverlässiger Vergleich der Effekte der Initialtherapie in den jeweiligen Studienarmen möglich. Dies galt nicht, wenn dies nachweislich auf maximal 5 % der Patienten der ungleich geplanten Gruppe zutraf.

Die ANBP2 Studie wurde aufgrund eines solchen ungleich geplanten Eskalationsschemas aus der Bewertung ausgeschlossen, da 24% der Patienten im ACE-Hemmerarm zusätzlich ein Diuretikum erhielten.

Das Ausschlusskriterium eines ungleichen Eskalationsschemas trifft für die ANBP2 Studie aber nicht zu. Denn nicht nur 24% der Patienten im ACE-Hemmerarm erhielten ein Diuretikum, auch **18% der Patienten im Diuretikaarm erhielten einen ACE-Hemmer**. Somit ist das Gleichgewicht wieder hergestellt und die Studienarme sind miteinander vergleichbar. Bei dem Eskalationsschema in der ANBP2 Studie handelt es sich um ein klassisches partielles Cross-over Design. Da Studien mit Überkreuzeskalation laut Vorbericht zugelassen wurden, gibt es keinen Grund, diese Studie aus der Bewertung auszuschließen.

In der ALLHAT-Studie gab es ebenfalls einen erheblichen Anteil von partiellem oder vollständigem Cross-over. 14,9% der Patienten im Diuretikaarm erhielten zusätzlich (oder ausschließlich) einen ACE Hemmer, während 24,2% der Patienten im ACE-Hemmerarm gleichzeitig (oder ausschließlich) ein Diuretikum erhielten. In der ALLHAT Studie betrug die Durchmischung in den jeweiligen Behandlungsarmen also nicht nur mehr als 5%, sondern die Abweichung der Durchmischung unter dem Behandlungsarmen ist zusätzlich deutlich größer als 5% (ALLHAT 2002).

Wir fordern daher, die ANBP2-Studie in die Bewertung einzuschließen. Alternativ muss die ALLHAT Studie ausgeschlossen werden.

In der ALLHAT- und der LIFE-Studie wurden jeweils in einem größeren Ausmaß Patienten mit afro-amerikanischer Abstammung rekrutiert. Diese Bevölkerungsgruppe ist in Deutschland mit weniger als 1% vertreten. Auf Grund unterschiedlicher Wirksamkeit der antihypertensiven Therapie bei verschiedenen Ethnien können die Gesamtergebnisse der Studie 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 bzw. das Fazit eingehen.

Die AASK-Studie, welche ausschließlich afroamerikanische Patienten untersuchte darf ebenfalls nicht in die Hauptanalyse eingehen. Der Vorbericht besagt selbst, dass die Übertragung der Ergebnisse auf die europäische Bevölkerung fraglich ist. Sollte die Studie trotz fraglicher Aussagefähigkeit in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden, muss 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 bezüglich der Veränderung der glomerulären Filtrationsrate und anderer klinischer Endpunkte signifikant bessere Ergebnisse für die Behandlung mit ACE-Hemmern als für die Therapie mit CCB (Agodoa 2001).

Im Abschnitt 5.3.5 des Vorberichts (Krankenhausaufenthalte) wurde festgehalten, dass sich in den eingeschlossenen Studien keine Angaben zu Krankenhausaufenthalten fanden und der Einfluss der untersuchten Antihypertensiva auf diesen Endpunkt deswegen nicht bewertet werden konnte. Gleichzeitig ist aber in der Tabelle 4, Seite 35 des Vorberichtes aufgeführt, dass in der LIFE Studie Krankenhausaufenthalte aufgrund von Angina Pectoris oder Herzinsuffizienz als relevante Zielkriterien erfasst wurden.

Wir haben schon in unserer ersten Stellungnahme vom 21.03.2007 darauf aufmerksam gemacht, dass diese Daten vorliegen und dass bei Patienten mit zusätzlichem Diabetes mellitus sowie bei Patienten mit Herzinsuffizienz unter Angiotensin-II-Antagonisten (ARB)-Behandlung verglichen mit einer Therapie mit Beta-Blocker signifikant weniger Hospitalisierungen registriert wurden, auch wenn sich in der Gesamtgruppe der Studienpatienten kein signifikanter Unterschied zeigte (Lindholm 2002).

## 1.2. Der Endpunkt Diabetesmanifestation ist im Vorbericht nicht zutreffend dargestellt und interpretiert

Trotz massiver Proteste bei den Stellungnahmen zum Vorbericht vom 21.03.2007 wird die diabetogene Wirkung der Diuretika immer noch nicht klar als Nachteil der Therapie dargestellt. Der Endpunkt „Diabetesmanifestation“ wird im Vorbericht immer noch als „sonstige unerwünschte Wirkung“ dargestellt und in seiner Wichtigkeit nicht korrekt bewertet. Das Fazit es handele sich lediglich um eine Änderung der Laborwerte ist absolut unzulässig, da sehr wohl bekannt ist, dass bei Patienten, welche gleichzeitig unter Diabetes mellitus und Hypertonie leiden, ein vielfach erhöhtes Risiko besteht, einen kardiovaskulären Endpunkt zu erreichen als bei Patienten mit nur einer dieser Erkrankungen. Dies wurde in der UKPDS 75 Studie eindrucksvoll nachgewiesen. In dieser Untersuchung war das Risiko an einem Herzinfarkt zu versterben oder einen Schlaganfall zu erleiden, für die Patienten mit schlecht eingestellten Glukose- und Blutdruckwerten drei- bis zwölfmal höher als bei Patienten deren Glukose- und Blutdruckwerte gut eingestellt waren (Stratton 2006).

Der Vorbericht (Seite 222) besagt selbst, dass Patienten, welche im Verlauf der ALLHAT-Studie einen Diabetes mellitus entwickelten, insgesamt ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko hatten, den Endpunkt „koronare Herzerkrankung“ zu erreichen. Diese Signifikanz war auch gegeben, wenn das Risiko nur für Patienten der Therapiearme Chlorthalidon und Lisinopril verglichen wurde.

Der Aussage des Vorberichts (S. 139), eine valide Interpretation der Ergebnisse zur Diabetesinzidenz in der ALLHAT Studie sei für den Vergleich der Diuretikatherapie mit der ACE-Hemmertherapie nicht möglich, kann nicht zugestimmt werden. Die Ergebnisse zur Diabetesinzidenz seien laut IQWiG mit großer Unsicherheit behaftet, da zum einen ein Großteil der Patienten ohne Diabetes zu Studienbeginn im 4-Jahres-Follow-up nicht berücksichtigt wurde und zum anderen der Status eines substanzialen Anteils der Patienten zu Studienbeginn nicht erfasst worden war. Dies trifft zwar zu, doch ergeben sich aufgrund der Größe der Studie dennoch aussagefähige Befunde. Immerhin wurden insgesamt 13.377 Patienten identifiziert, bei denen zu Studienbeginn kein Diabetes mellitus vorlag und die dann mit einem Diuretikum oder einem ACE-Hemmer behandelt wurden. Für insgesamt 4.674 dieser Patienten lagen nach vier Jahren Behandlung Glukosewerte vor. In dieser Patientengruppe ergab sich für diejenigen, die mit einem Diuretikum behandelt wurden eine signifikant höhere Inzidenz von Diabetes mellitus Neuerkrankungen als für die Patienten, die einen ACE-Hemmer erhielten. In der Zusammenfassung der Datenlage zur Diabetesmanifestation auf den Seiten 142, 201-202 und 219, sowie in der Tabelle 29 des Vorberichts wurden diese signifikanten Ergebnisse komplett ausgelassen. Im Vorbericht muss dies in genannter Weise korrigiert werden.

Auch ist die Schlussfolgerung nicht zulässig, bei den Patienten, die im Studienverlauf unter Diuretikatherapie einen Diabetes mellitus entwickelten, sei kein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines schwerwiegenden patientenrelevanten Endpunktes vorhanden. Um die Folgeschäden eines neuentstandenen Diabetes mellitus festzustellen, müssten die Patienten erst über weitere Jahre beobachtet werden. Davon unabhängig ist ein Diabetes mellitus eine ernstzunehmende Erkrankung, welche eine Behandlung erfordert und damit zusätzliche Kosten verursacht. Das Neuentstehen eines Diabetes mellitus muss ebenfalls als ein relevanter Endpunkt gewertet werden, in seiner Bedeutung vergleichbar etwa mit einem Myokardinfarkt oder einer Herzinsuffizienz, und nicht als eine „unbedeutende“ Nebenwirkung.

Die Entwicklung eines Diabetes mellitus mit den daraus resultierenden Komplikationen und Folgeerkrankungen (insbesondere der Nephropathie) hat einen enormen Einfluss auf die Ausgablasten 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 im Jahre 2001 rund 31 Milliarden Euro betragen und damit rund 14% der Gesamtausgaben des deutschen Gesundheitssystems ausmachten (rund 7% der Gesamtausgaben direkt Diabetes-assoziiert, Köster 2006).

In der Diskussion wird der erwiesene Nachteil der Diuretika gegenüber ACE-Hemmern und Calciumkanalblocker (CCB) mit dem Argument entkräftet, dass bereits seit langem bekannt sei, dass kaliuretisch wirkende Diuretika zu einem Anstieg des Blutzuckers führen können, was jedoch durch Dosisreduktion oder Kaliumsubstitution 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 einem 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 beschrieben, in anderen Studien aktive Vergleichsgruppen gibt, bei denen bessere Ergebnisse erzielt wurden als mit Diuretika.

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

Studien in denen unter Behandlung mit ACE-Hemmern bzw. ARB signifikant weniger Patienten einen Diabetes mellitus entwickelten als unter Behandlung mit anderen Antihypertensiva sind unter anderem die CAPP-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 die peripheren 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 und eine stärkere Differenzierung der Adipozyten aus Prä-Adipozyten durch eine höhere Konzentration von Adiponektin (wohingegen Diuretika und Beta-Blocker den Blutfluss reduzieren, Lund-Johanson 1987, Mancía 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).

## 2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien

### 2.1. 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, kontrollierte Studie im Parallelgruppendesign, in der 1.609 hypertone Männer mit Metoprolol (8.110 Patientenjahre) und 1.625 hypertone Männer mit einem Thiaziddiuretikum (8.070 Patientenjahre) (Hydrochlorothiazid oder Bendroflumethiazid) behandelt wurden. Die Studie ergab eine signifikant geringere Gesamtmortalität ( $p=0,028$ ), eine signifikant geringere CV-Mortalität ( $p=0,012$ ), eine signifikant geringere KHK-Mortalität ( $p=0,048$ ) und signifikant weniger Schlaganfalltodesfälle ( $p=0,043$ ) bei den Patienten, welche mit Metoprolol behandelt wurden im Vergleich zu den Patienten, welche ein Diuretikum erhielten. MAPHY ist keine Post-hoc-Analyse wie im Vorbericht behauptet, sondern eine prospektiv geplante 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 durch verlängerte Beobachtungszeit die schon in der HAPPHY Studie erkennbaren Tendenzen.

#### 2) Rodby 2000, Lewis 2001 und 2003, Berl 2003: Irbesartan Type II Diabetic Nephropathy Trial (IDNT)

Es handelt sich um eine randomisierte, doppel-blinde, dreiarmlige, kontrollierte Studie im Parallelgruppendesign, in der insgesamt 1.715 hypertone Patienten mit einer diabetischen Nephropathie beim Diabetes mellitus Typ II, über durchschnittlich 2,6 Jahre beobachtet wurden. 579 Patienten wurden mit Irbesartan, 567 Patienten mit Amlodipin und 569 Patienten mit Placebo 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 4.1.1 des Vorberichts definiert. Der durchschnittliche syst. Blutdruck bei der Baseline lag aber eindeutig in dem vom IQWiG definierten Bereich (ARB-Gruppe  $160\pm 20$  mmHg, CCB-Gruppe  $159\pm 19$  mmHg, Placebogruppe  $158\pm 20$  mmHg). Darüber hinaus lagen die Ausgangsblutdruckwerte im Vergleich, z.B. zur ALLHAT-Studie (Chlorthalidon  $144\pm 13,8$  mmHg, Amlodipin  $144,8\pm 14,0$  mmHg, 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 bei den Patienten, welche CCB erhielten signifikant häufiger Herzinsuffizienzen beobachtet als bei den Patienten, welche mit Irbesartan behandelt wurden. Die Patienten unter Irbesartantherapie hatten ein signifikant geringeres Risiko, eine Verdoppelung des Baselinekreatininwertes im Serum zu erfahren sowie ein signifikant geringeres Risiko, einen primären Kombinationsendpunkt zu erreichen (Verdoppelung des Baselinekreatininwertes + terminale Niereninsuffizienz + Gesamtmortalität).

#### 3) ANBP2 1997, Wing 2003: Australian National Blood Pressure Study (ANBP2)

Es handelt sich um eine prospektive, randomisierte, offene, kontrollierte Studie im Parallelgruppendesign 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. Die im Vorbericht behauptete Ungleichheit der Eskalationsschemata wird durch die publizierten Daten nicht bestätigt. Die Prozentzahl der Patienten mit Cross-over ist in den beiden Behandlungsarmen ähnlich und komplett vergleichbar mit den Ergebnissen der ALLHAT Studie. In der ANBP2-Studie erreichten Patienten unter ACE-Hemmertherapie signifikant seltener den primären Endpunkt (kardiovaskuläre Ereignisse oder Todesfall) als die diuretikabehandelten Patienten. Weiterhin traten bei ACE-Hemmer Patienten signifikant weniger Myokardinfarkte und nicht tödliche kardiale Ereignisse auf als bei Patienten unter Diuretikatherapie.

#### 4) Fukui 2003, Ogihara 2006 und 2008: Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J)

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. Die durchschnittliche Beobachtungszeit betrug 3,2 Jahre.

Es wurde zwischen den beiden Behandlungsarmen kein signifikanter Unterschied in der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität gefunden. Das Risiko für die Neumanifestation eines Diabetes mellitus war in der Patientengruppe, die mit Candesartan behandelt wurde um 36% ( $p=0,031$ ) reduziert im Vergleich zu der Patientengruppe, die Amlodipin erhielt. Übergewichtige Patienten ( $BMI >27,5$  kg/m<sup>2</sup>) erfuhren unter der Candesartantherapie eine Risikoreduktion um 62% ( $p=0,034$ ) und eine Reduktion der Gesamtmortalität um 49% ( $p=0,045$ ) verglichen mit denen, die Amlodipin erhielten. Unter Candesartan verringerte sich der linksventrikuläre Massenindex des Herzens um  $22,9$  g/m<sup>2</sup>, unter Amlodipin dagegen nur um  $13,4$  g/m<sup>2</sup> ( $p=0,023$ ).

Aufgrund einer selektiven und nicht nachvollziehbaren 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.

### 2.2. Folgende nicht berücksichtigte Studien sind aufgrund der Abbildung der Alltagswirksamkeit für die Bewertung relevant

Auch im Vorbericht 2.0 wurden durch die Methodik der Studienauswahl folgende Studien, die für die Beurteilung der antihypertensiven Wirkstoffklassen relevant sind, nicht berücksichtigt. Diese zeigen für die untersuchten Wirkstoffklassen relevante Unterschiede bezüglich der Therapieverweildauer. Wie in Kapitel 3 ausgeführt wird, ist die Therapieverweildauer oder Therapiepersistenz ein wichtiger Einflussfaktor für den Therapieerfolg:

#### 1) Bloom 1998:

Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie bei 21.723 nicht vorbehandelten Hypertonikern über einen Zeitraum von einem Jahr. Für Patienten auf Monotherapie mit Diuretika ergab sich im Vergleich zu Patienten welche einen CCB, Beta-Blocker, ACE-Hemmer oder ARB erhielten, die schlechteste Therapiepersistenz. Die Abbruchraten bei verschiedenen

Wirkstoffklassen nach einjähriger Therapie betragen: Diuretika (56%) > Beta-Blocker (50%) > CCB (41%) > ACE-Hemmer (33%) > ARB (29%). Für Patienten auf ARB-Monotherapie ergab sich dementsprechend die längste Therapieverweildauer.

#### **2) Hasford 2002:**

Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie bei 2.416 nicht vorbehandelten Hypertonikern über einen Zeitraum von einem Jahr. Patienten auf einer Monotherapie mit Diuretika zeigten im Vergleich zu Patienten welche einen CCB, Beta-Blocker, ACE-Hemmern oder ARB erhielten, die geringste Therapiepersistenz. Für Patienten auf ARB-Monotherapie war in dieser Studie hingegen die Therapiepersistenz am besten.

#### **3) Perreault 2005:**

Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie bei 21.011 nicht vorbehandelten Hypertonikern über einen Zeitraum von bis zu drei Jahren. Patienten auf einer Monotherapie mit Diuretika zeigten im Vergleich zu Patienten welche einen CCB, Beta-Blocker, ACE-Hemmern oder ARB erhielten, die schlechteste Therapiepersistenz. Für Patienten auf ARB-Monotherapie wurde in dieser Studie hingegen die beste Therapiepersistenz beobachtet.

#### **4) Elliott 2007:**

Es handelt sich um eine retrospektive Kohortenstudie bei 60.685 nicht vorbehandelten Hypertonikern über einen Zeitraum von einem Jahr. Die Patienten auf Hydrochlorothiazid waren im Vergleich zu Patienten, die Amlodipin, Lisinopril bzw. Valsartan erhielten, am wenigsten therapietreu. Für Patienten auf ARB-Monotherapie ergab sich auch in dieser Studie die beste Therapieverweildauer.

Die genannten retrospektiven Kohortenstudien zeigen bei weltweit über 100.000 nicht vorbehandelten Hypertonikern, übereinstimmend, dass die schlechteste Therapieverweildauer unter Monotherapie mit Diuretika erreicht wird. Unter ARB wurde hingegen in allen Untersuchungen konsistent und signifikant die beste Therapieverweildauer festgestellt. Dieses Ergebnis wurde auch bestätigt durch eine prospektive randomisierte klinische Studie, welche primär auf eine Überprüfung der Therapietreue abzielte (Veronesi 2007).

#### **5) Veronesi 2007:**

Es handelt sich um eine randomisierte, einfach-verblindete, prospektive Studie in der 347 nicht vorbehandelte Hypertoniker, ohne kardiovaskuläre Folgeerkrankungen zu einer der fünf antihypertensiven Therapien randomisiert und über 24 Monate beobachtet wurden. Die Persistenz war am höchsten bei den Patienten, welche mit ARBs behandelt wurden (68,5%), gefolgt von ACE-Hemmern (64,5%), CCB (51,6%), Beta-Blockern (44,8%) und Diuretika (34,4%). Diese Unterschiede in der Therapieverweildauer bei den Patienten welche ABRs erhielten war im Vergleich zu den Patienten, welche CCB, Beta-Blocker und Diuretika erhielten, deutlich signifikant.

Antihypertensiva unterscheiden sich in ihrer Verträglichkeit und damit in ihrem Einfluss auf die Lebensqualität der betroffenen Patienten. Dabei 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 therapierelevanten Effekt, dessen Betrachtung in die Bewertung des IQWiG aufgenommen werden muss.

### **2.3. Folgende Studien sind zur Vervollständigung der Evidenzbasis der IQWiG-Nutzenbewertung zu ergänzen**

Durch die Methodik der Studienauswahl wurden weiterhin folgende für die Nutzenbewertung relevanten Studien vom IQWiG nicht berücksichtigt, obwohl sie Eingang gefunden haben in internationale Therapieempfehlungen und Leitlinien:

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

In der prospektiven, randomisierten, doppelblinden, kontrollierte Studie im Parallelgruppendesign wurden 392 hypertone Patienten (94% davon Erstbehandlung) untersucht. 196 Patienten erhielten Candesartan (16 mg) und 196 Patienten erhielten Hydrochlorothiazid (25 mg).

Im Behandlungszeitraum von 12 Monaten kam es in der HCT-Gruppe zu einem Anstieg der Nüchternwerte von Seruminsulin und Serumglucose und zu ansteigenden Triglycerid- sowie abnehmenden HDL-Werten. 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 in der Candesartangruppe signifikant weniger Nebenwirkungen ( $p=0,020$ ).

Die ALPINE-Studie ist die einzige Studie mit einem direkten Vergleich zwischen Diuretika und ARB und muss deshalb in Ermangelung einer „höherwertigen“ Evidenz in die Bewertung mit einbezogen werden. Wie in Kapitel 4 ausgeführt wird, ist die willkürliche Festlegung einer Patientenzahl bzw. von Patientenjahren als Einschlusskriterium nicht nachvollziehbar.

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

Es handelt sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, offene, kontrollierte Studie im Parallelgruppendesign 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 Studie wurde nach einer Beobachtungszeit von 5,5 Jahren (insgesamt 106.153 Patientenjahre) vorzeitig abgebrochen. Gemäß Eskalationsschema wurde im Amlodipinarm beim Nichterreichen des Zielblutdrucks ein ACE-Hemmer und im Beta-Blockerarm ein Diuretikum dazugegeben.

Für den primären Studienendpunkt (tödlicher und nicht tödlicher Herzinfarkt) gab es keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Therapiearmen. Im Amlodipinarm traten signifikant seltener tödliche und nicht tödliche Schlaganfälle auf. Weiterhin kamen kardiovaskuläre Ereignisse bzw. kardiovaskuläre Eingriffe bei den Patienten im Amlodipinarm, verglichen mit den Patienten im Atenololarm signifikant seltener vor. Die Gesamtmortalität war signifikant reduziert und Neuerkrankungen an Diabetes mellitus waren signifikant seltener.

Die auf Amlodipin basierende Therapie wirkte sich präventiv auf die Entstehung kardiovaskulärer Ereignisse aus und führte zu weniger Diabetes-mellitus-Erkrankungen als die Atenolol basierte Therapie. Diese Ergebnisse unterstreichen die Bedeutung einer optimalen Kombinationstherapie und stellen die Methodenanforderung des IQWiG, bei Eskalationsschemata in den primär verglichenen Behandlungsarmen gleiche Substanzkombinationen eingesetzt werden müssen, in Frage.

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

INVEST ist eine prospektive, multizentrische, randomisierte, offene, kontrollierte Studie im Parallelgruppendesign mit verbundener 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 den Patienten im Verapamilarm beim Nichterreichen des Zielblutdrucks ein ACE-Hemmer und den Patienten im 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 für den primären noch für die sekundäre Endpunkte einen signifikanten Vorteil für den einen bzw. anderen Therapiearm. Diabetes mellitus trat signifikant häufiger im Atenololarm auf. Nach Meinung der Autoren war der stärkste Prädiktor für die Entwicklung eines Diabetes mellitus die Behandlung mit einem Diuretikum.

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

Es handelt sich um eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie im Parallelgruppendesign, in der 508 hypertone Patienten mit Hypercholesterinämie, asymptomatischer Karotisklerose, aber ohne vorangegangene, kardiovaskuläre Ereignisse auf vier Behandlungsarme 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 bis zur letzten Visite auf einer Monotherapie, die restlichen 20% der Patienten erhielten zusätzlich Nifedipin. In der Studie zeigte sich bei den Patienten, welche eine Monotherapie mit Diuretika erhielten, eine signifikante Zunahme der Intima-Media-Dicke der A. carotis communis sowie der A. carotis Bifurkation.

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

SCOPE ist eine prospektive, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, kontrollierte Studie im Parallelgruppendesign, in der 4.937 ältere (70-89 Jahre), hypertone Patienten mit beeinträchtigter kognitiver Funktion, deren Blutdruck unbehandelt oder unter 12,5 mg Hydrochlorothiazid nicht ausreichend eingestellt war, 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 zusätzlich 12,5 mg Hydrochlorothiazid und später jede andere antihypertensive Therapie erlaubt, außer ACE-Hemmern bzw. ARBs.

In der Studie wurde die Zahl nicht tödlicher Schlaganfälle im Candesartan-Arm signifikant reduziert. In der Subgruppe der Patienten, welche keine Add-on-Therapie erhielten (insgesamt 2.098 Patienten), zeigten sich in der Candesartangruppe signifikant weniger kardiovaskuläre Ereignisse sowie eine signifikant niedrigere kardiovaskuläre Mortalität und Gesamtmortalität.

### **3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität**

#### **3.1. NICE-Empfehlungen werden unzutreffend im Vorbericht 2.0 dargestellt**

In Kapitel 6.5 des Hypertonie-Vorberichts A05-09 (IQWiG 2008) sollte ein Vergleich mit anderen systematischen Übersichten und der NICE-Leitlinie (NICE 2006) erfolgen. Da beide Institute auf die gleiche vorhandene Evidenz zugreifen müssen wäre zu erwarten, dass die Schlussfolgerungen der beiden Berichte ähnlich ausfallen. Für die statt dessen offensichtlichen, erheblichen Diskrepanzen zwischen der Empfehlung des IQWiG und der NICE-Leitlinie werden vom IQWiG Unterschiede bei den Einschlusskriterien für die Studien und bei der Definition der Endpunkte, welche für die Nutzenbewertung ausgewählt wurden, als Erklärung angeführt. Eine wissenschaftliche Begründung bzw. therapeutische Relevanz der vom IQWiG gewählten Kriterien, sind jedoch nicht evident, sie erscheinen vielmehr als willkürlich.

Die Ergebnisse unterscheiden sich genau in den wenigen Endpunkten (z.B. in Bezug auf Herzinsuffizienz und Schlaganfall), welche nach Ansicht des IQWiG die Überlegenheit der Diuretika beweisen. Einer der bedeutenden Unterschiede in der Methodik ist, dass das NICE den Einfluss des Alters auf den Effekt der Antihypertensiva und die unterschiedliche Wirksamkeit der Diuretika bei einzelnen Ethnien berücksichtigt. Die Daten, welche ausschließlich in der schwarzen Bevölkerung beobachtet wurden, werden daher nicht auf die kaukasische Bevölkerung übertragen. In der NICE-Leitlinie 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 Thiaziddiuretika als Mittel der ersten Wahl genannt (Empfehlungsgrad A). Die verallgemeinernde Schlussfolgerung des IQWiG, Diuretika seien generell als die Mittel der ersten Wahl bei Beginn einer Monotherapie anzusehen, beruht dagegen auf einer einseitigen Bewertung der verfügbaren Daten.

### 3.2. Therapieleitlinien werden im vorliegenden IQWiG-Vorbericht 2.0 nicht ausreichend berücksichtigt

Weiterhin wurde im gesamten Vorbericht, mit Ausnahme der Erwähnung in der Einleitung, kein Bezug genommen auf die Therapieleitlinien führender deutscher und europäischer Fachgesellschaften. Das außer Acht lassen der Co-Morbiditäten und des Schweregrades der Hypertonie bei der Initiierung der Therapie steht im Widerspruch zu den derzeit geltenden Leitlinien (Deutsche Hochdruckliga 2008, European Society of Hypertension, European Society of Cardiology 2007, Hunt 2005, National Institute for Health and Clinical Excellence 2006, JNC7 2003).

Gerade für co-morbide Patienten ist der Erhalt der Vielfalt antihypertensiver Substanzen von entscheidender Bedeutung. So besagt z.B. die neueste Therapieleitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (**The management of arterial Hypertension, ESH - ESC 2007**), dass bei bestimmten Konstellationen bestimmte **Antihypertensiva bevorzugt** angewandt werden sollten. Im einzelnen sind folgende Substanzklassen zu bevorzugen bei:

- linksventrikulären Hypertrophie:	ACE-Hemmer, CCB, ARB
- asymptomatischen Arteriosklerose:	CCB, ACE-Hemmer
- Mikroalbuminurie:	ACE-Hemmer, ARB
- Nierenfunktionsstörung:	ACE-Hemmer, ARB
- z.N. Schlaganfall:	jede blutdrucksenkende Substanz
- z.N. Herzinfarkt:	BB, ACE-Hemmer, ARB
- Angina Pectoris:	BB, CCB
- Herzinsuffizienz:	Diuretika, BB, ACE-Hemmer, ARB, Aldosteronantagonisten
- recurrentem Vorhofflimmern:	ARB ACE-Hemmer
- permanentem Vorhofflimmern:	BB, nicht-dihydropyridin CCB
- Tachyarrhythmie:	BB
- ESRD / Proteinurie:	ACE-Hemmer, ARB, Schleifendiuretika
- pAVK:	CCB
- linksventrikulären Dysfunktion:	ACE-Hemmer
- ISH:	Diuretika, CCB
- Metabolischem Syndrom:	ACE-Hemmer, ARB, CCB
- Diabetes mellitus :	ACE-Hemmer, ARB
- Schwangerschaft:	CCB, methyldopa, BB
- Schwarze Hypertoniker:	Diuretika, CCB
- Glaukom:	BB
- ACE-Hemmer Husten:	ARB.

So ist nicht außer Acht zu lassen, dass ein Patient, der eine chronische, Herzinsuffizienz entwickelt, gemäß den Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie in allen Stadien der Erkrankung einen ACE-Hemmer benötigt (Hoppe 2005). Eine Nichtverschreibung oder sogar das Absetzen einer ACE-Hemmertherapie bei diesen Patienten würde einem Behandlungsfehler gleichzusetzen sein. Grundlage jeder Therapieleitlinie ist ein differentialdiagnostischer Ansatz. Wir fordern daher, dass diese therapeutisch relevanten Unterschiede gemäß den Leitlinien hervorgehoben werden.

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

### 4.1. Alle in Deutschland zugelassenen Antihypertensiva müssen in die IQWiG-Nutzenbewertung eingeschlossen werden

Der IQWiG-Vorbericht mit Stand vom 09.09.2008 vergleicht lediglich die antihypertensiven Wirkstoffe der Wirkstoffgruppen Diuretika, Beta-Blocker, ACE-Hemmer, CCB und ARB als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie. Die am 22.08.2007 über das zentralisierte Zulassungsverfahren erteilte EU-weite Zulassung für den antihypertensiven Wirkstoff Aliskiren (Rasilez®) aus der neuen Wirkstoffgruppe der Renin-Inhibitoren wurde nicht berücksichtigt. Rasilez® ist seit September 2007 in Deutschland zur Behandlung der essentiellen Hypertonie erhältlich.

Aufgrund der Relevanz für die Patientenversorgung, die der Abschlussbericht im Rahmen eines nachfolgenden Verfahrens beim Gemeinsamen Bundesausschuss (G-BA) hat, ist die Aktualität von entscheidender Bedeutung. Nach § 35b Abs. 2 Satz 2 SGB V müssen Nutzenbewertungen in geeigneten Abständen überprüft und erforderlichenfalls angepasst werden. Für das Treffen einer versorgungsrelevanten Entscheidung ist als Basis eine aktuelle Nutzenbewertung notwendig. Dem sollte das IQWiG Rechnung tragen, und den Renin-Inhibitor als sechsten antihypertensiven Wirkstoff in die Nutzenbewertung einschließen.

### 4.2. Keine Übertragbarkeit der Ergebnisse des Vorberichts 2.0 auf nicht vorbehandelte Hypertoniker

In den allermeisten der berücksichtigten Studien wurden Patienten mit Co-Morbiditäten wie Diabetes mellitus, Patienten nach Schlaganfall oder mit einer KHK untersucht. Der Grund dafür ist vermutlich, dass man eine genügend große Anzahl von Endpunkten benötigt, um bei akzeptabler Laufzeit der Studie eine Aussage treffen zu können. Der Auftrag der vorliegenden Nutzenbewertung ist allerdings „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 zu Art (z.B. Vorliegen einer isolierten systolischen Hypertonie) oder Angemessenheit 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, verbietet einen Rückschluss auf die Effektivität der Monotherapie. Die Frage nach der Effektivität der Monotherapie könnte nur beantwortet werden, wenn sich die Untersuchung auf die Daten von Patienten beschränkt hätte, bei denen die Behandlung bis zum Ende der Beobachtungszeit mit nur einem Antihypertensivum fortgeführt wurde. Die sehr praxisrelevante Frage nach der sinnvollsten Kombinationstherapie, die mit den vorliegenden Daten sehr wohl angegangen werden könnte, war dagegen nicht als Untersuchungsziel vorgegeben.

#### **4.3. Das Verfahren der Nutzenbewertung ist nicht transparent und entspricht nicht der korrekten methodischen Vorgehensweise gemäß GKV-WSG**

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). Es ist keinesfalls nachvollziehbar, dass eine willkürliche Grenze vom IQWiG festgelegt wird, die dazu führt, wichtige Studiendaten nicht in die Bewertung einzubeziehen. Die Definition der Diuretika als Vergleichsstandard für die Nutzenbewertung (IQWiG-Vorbericht, Seite 6) 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. Der Vorbericht 1.0 wurde am 21.02.2007 veröffentlicht. Im Verlauf eines Monats konnten beim IQWiG Stellungnahmen eingereicht werden, denen eine mündliche Erörterung am 05.06.2007 folgte. Nach überarbeiteter Methodik des IQWiG, die die Einführung des GKV-WSG mit sich brachte, wurde für laufende Nutzenbewertungsverfahren, deren Berichtsplan vor dem 19.12.2006 veröffentlicht wurden, eine Übergangsbestimmung festgelegt. Im Rahmen dieser Übergangsbestimmung wurde das Stellungnahmeverfahren zum Vorbericht 1.0 für den Auftrag A05-09 als Stellungnahmeverfahren zum Berichtsplan 1.0 gewertet und anschließend am 03.12.2007 der Berichtsplan in der Version 2.0 veröffentlicht.

Dieses Vorgehen ist unseres Erachtens ein unzulässiger Schritt im Bewertungsverfahren. Es wäre notwendig gewesen, das Verfahren mit der Erstellung eines neuen Berichtsplanes zu überarbeiten und den Stellungnahmeberechtigten die Gelegenheit zu einer Anhörung zu geben. Mit der durchgeführten Übergangsbestimmung ließ der Nutzenbewertungsprozess keinerlei Kommentierung des überarbeiteten Berichtsplanes mehr zu.

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. Darüber hinaus wurden nicht veröffentlichte Daten bei unterschiedlichen Autoren eingeholt und diese Ergebnisse sind in den Vorbericht 2.0 eingegangen. Aus Transparenzgründen ist es unerlässlich, die vollständige Kommunikation zwischen dem IQWiG und den einzelnen Autoren schon im Vorbericht offen zu legen.

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 (z.B. SHELL-Studie 2003; UKPDS-Studie 1998; JMIC-Studie 2004) interpretiert werden sollen bzw. wie diese interpretiert wurden.

#### **4.4. Das Fazit stellt eine unzulässige Verallgemeinerung dar und muss korrigiert werden**

Im IQWiG-Vorbericht wird die Schlussfolgerung vermerkt, dass Diuretika die einzige untersuchte Wirkstoffgruppe sind, die bei keinem Therapieziel einer anderen Wirkstoffgruppe unterlegen war. Diese Schlussfolgerung ist unzutreffend und muss korrigiert werden, da wissenschaftliche Daten für den Beleg einer Unterlegenheit von Diuretika vorliegen. (ANBP2 u. Diabetesmanifestation)

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 2.0, Seiten 138 und 139). Insgesamt erscheint das Argument, dass diejenige Wirkstoffgruppe empfohlen wird, welche als einzige in keinem der festgelegten Endpunkte eine Unterlegenheit gegenüber einer anderen Wirkstoffgruppe zeigt, nicht plausibel. An diese Stelle sollten patientenorientierte Therapieschemata treten, die in Kapitel 3.2 aufgelistet sind.

#### **4.5. 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 Therapietreue 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 antihypertensiven Standardtherapie das Risiko für das Erreichen eines kardiovaskulären Endpunkts senkt und dass eine 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 hat, dass lediglich ein Bruchteil der Patienten die Medikamente zur Behandlung des Bluthochdrucks gemäß den ärztlichen Vorgaben einnimmt. 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 Medikamente zurückgeführt werden. Dies wird auch im IQWiG-Vorbericht (IQWiG-Vorbericht 2.0, Seite 219-220) 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 unter Alltagsbedingungen orientierten Betrachtung der untersuchten Therapieoptionen. Die hohe interne Validität der RCT steht einer sehr eingeschränkten externen Validität (z.B. durch Selektion der Patienten gemäß den 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).

#### **4.6. Unterschiede in der Verträglichkeit der untersuchten Wirkstoffklassen werden nicht ausreichend berücksichtigt**

Neben der Wirksamkeit ist die Verträglichkeit eines Medikaments eine Grundvoraussetzung für die Zulassung von Arzneimitteln. Zum Zeitpunkt der Zulassung kann sich die entsprechende Nutzen-Risiko-Bewertung lediglich auf die Ergebnisse klinischer Studien stützen, die unter kontrollierten Bedingungen durchgeführt wurden. Dabei kann sich noch kein vollständiges Bild des Risikoprofils eines Medikaments ergeben, da die Zahl der behandelten Patienten noch relativ klein ist und durch die Vorgabe von Ein- und Ausschlusskriterien eine Selektion vorgenommen wird. Als Folge unterscheidet sich das in Studien behandelte relativ einheitliche Patientenkollektiv hinsichtlich wichtiger Faktoren wie Lebensalter, medizinischer Vorgeschichte, Begleiterkrankungen und Risikofaktoren unter Umständen deutlich von der wesentlich inhomogeneren Gruppe der in der täglichen Praxis behandelten Patienten. Die Erfahrung zeigt dann auch, dass sich besonders in den ersten Jahren nach der Zulassung eines Medikaments durch die breite Anwendung fast immer neue Erkenntnisse über mögliche Nebenwirkungen ergeben, die in kontrollierten klinischen Studien aufgrund ihrer Seltenheit oder besonderer Risikokonstellationen nicht erkannt werden konnten.

Aus methodischen Gründen ist es daher nicht sinnvoll, eine Nutzen-Risikobewertung für bereits seit langen Jahren in der Behandlung des Bluthochdrucks fest etablierten Substanzklassen lediglich auf die Auswertung vorliegender kontrollierter klinischer Studien zu stützen. Berücksichtigt werden muss vielmehr auch die gesamte verfügbare Information zu möglichen Nebenwirkungen, die sich aus der täglichen Praxis ergeben hat. Sogenannte Beobachtungsstudien, die einschlägige Daten aus einem großen, nicht selektierten Patientengut systematisch dokumentieren, sind hier eine wichtige Informationsquelle. Außerdem gibt es für Ärzte die gesetzlich vorgeschriebene Meldepflicht von Nebenwirkungen und für Zulassungsinhaber die Pflicht zur regelmäßigen Vorlage von Sicherheitsberichten bei der zuständigen Zulassungsbehörde (BfArM bzw. PEI).

Dass diese kontinuierlichen Überwachungsmaßnahmen wirksam sind und entscheidend zur Arzneimittelsicherheit beitragen können, geht aus dem Berichtsplan des IQWiG selbst hervor. Der dort erwähnte Fall der Marktrücknahme von Mibefradil wegen einer seltenen schwerwiegenden Nebenwirkung beruht nicht auf Erkenntnissen aus RCT, sondern auf der strukturierten Erfassung und Auswertung von Spontanmeldungen und Beobachtungsstudien durch den Hersteller und die Federal Drug and Food Agency (FDA).

In Deutschland erstellt das BfArM sogenannte Mustertexte für Wirkstoffe, die als Grundlage für die von der Behörde genehmigten Fachinformationen der einzelnen Arzneimittel dienen. Die darin enthaltenen Risikoaussagen werden laufend dem aktuellen Stand der Erkenntnisse zur Arzneimittelsicherheit angepasst. Die aktuellen Fachinformationen können daher als verlässliche Grundlage für einen Vergleich der Risikoprofile der verschiedenen Antihypertensiva dienen. Der Anlage ist exemplarisch für jede Wirkstoffklasse eine Fachinformation beigelegt (Atacand®, Acerbon®, Concor®, Norvasc®, Esidrix®, Rasilez®). Aus diesen Fachinformationen lässt sich ersehen, dass sich die Wirkstoffgruppen hinsichtlich ihrer Nebenwirkungen sowohl qualitativ als auch quantitativ unterscheiden. Diese Daten sind im Vorbericht des IQWiG nicht ausreichend berücksichtigt worden.

Die folgende Tabelle zeigt exemplarisch für einige ausgewählte, in der täglichen Praxis relevante Nebenwirkungen den Vergleich der Häufigkeiten des Auftretens bei Behandlung mit den verschiedenen Wirkstoffklassen.

Tabelle 1: Vergleichende Darstellung der Häufigkeiten ausgewählter Nebenwirkungen von praktischer Bedeutung nach Wirkstoffklassen (auf Grundlage der Fachinformationen)

	ARB	ACE-Hemmer	BB	CCB	Renin-Inhibitoren	Thiazid-Diuretika
<b>Husten</b>	---	häufig	---	sehr selten	---	---
<b>Potenzstörungen</b>	---	gelegentlich	selten	gelegentlich	---	gelegentlich
<b>Hyperglykämie</b>	---	---	---	sehr selten	---	sehr häufig
<b>Gastrointestinale Nebenwirkungen, z.B.</b>						
Appetitlosigkeit	---	---	---	---	---	häufig
Bauchschmerzen	---	gelegentlich	---	häufig	---	häufig
Durchfall	---	häufig	häufig	gelegentlich	häufig	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	---	häufig
Übelkeit	sehr selten	gelegentlich	häufig	häufig	---	häufig
Verdauungsstörungen	---	gelegentlich	---	gelegentlich	---	---
Verstopfung	---	---	häufig	---	---	selten
Völlegefühl	---	---	---	gelegentlich	---	---
<b>Elektrolytstörungen</b>	häufig	gelegentlich	---	---	selten	sehr häufig
insbesondere	Hyperkaliämie	Hyperkaliämie			Hyperkaliämie	Hyperkalzämie Hyper-magnesiurie Hypochlorämie Hypokaliämie Hypo-magnesiämie 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 dieser relevanten Parameter.

## Anhang: Literaturverzeichnis

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.

ANBP2. Presentation of the Second Australian National Blood Pressure Study Conducted by the High Blood Pressure Research Council of Australia in conjunction with Australia's Practitioners. [www.hbprca.com.au/files/anbp2slides.ppt](http://www.hbprca.com.au/files/anbp2slides.ppt)

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.

Dahlöf 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.

Deutsche Hochdruckliga, Deutsche Hypertonie Gesellschaft. Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie 2008, <http://leitlinien.net/046-001.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. Journal of Hypertension 2007, 25:1105-1187

Fachinformation zu Acerbon® 2,5 mg, Acerbon® 5 mg, Acerbon® 10 mg, Acerbon® 20 mg (Stand: Mai 2008)

Fachinformation zu Atacand® 4 mg, Atacand® 8 mg, Atacand® 16 mg, Atacand® PROTECT 32 mg Tabletten (Stand: Juli 2007).

Fachinformation zu Concor® 5, Concor® 10 (Stand: Juli 2008).

Fachinformation zu Esidrix® (Stand: April 2008).

Fachinformation zu Norvasc® 5 mg (Stand: August 2008).

Fachinformation zu Rasilez® 150 mg, Rasilez® 300 mg (Stand: Juli 2008).

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, Feinstein 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 Kardiol* 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, Version 2.0. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); September 2008.
- 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<sup>(a)</sup> 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; %20;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.
- Ogihara T, Nakao K, Fukui T, et al. Effects of Candesartan Compared With Amlodipine in Hypertensive Patients With High Cardiovascular Risks: Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan Trial, *Hypertension* 2008;51;393-398
- 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, 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.
- Veronesi M, Cicero AFG, Prandin MG, et al. A prospective evaluation of persistence on antihypertensive treatment with different antihypertensive drug in clinical practice. *Vascular Health and Risk Management* 2007;3(6) 999-1005.
- 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; %19;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.

### **A 1.3 Bayer Vital GmbH**

**Autoren:**

Blanke, Ralf, Dr.

Lipinski, Jens

**Adresse:**

Jens Lipinski

Bayer Vital GmbH

Gebäude D162

51368 Leverkusen

**Stellungnahme der Bayer Vital GmbH  
zum Vorbericht 2.0 der Bewertung A05-09 (Antihypertensiva)  
des IQWiG vom 18.9.2008**

## **1. Einleitung**

Der vorliegende Vorbericht 2.0 („Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie“) hat etliche der in den Stellungnahmen und der Anhörung zum Vorbericht 1.0 geäußerten Kritikpunkte angesprochen und, wenn auch nur zum geringeren Teil, in die vorgenommenen Auswertungen einfließen lassen. Das eigentliche Anliegen der darin vorgetragenen Argumente - eine auf wissenschaftlich nicht immer nachvollziehbaren, teilweise sehr formalistischen und willkürlich festgelegten Kriterien basierende Analyse um eine dem Zielanspruch genügende, an der klinischen Relevanz orientierte umfassende Beurteilung antihypertensiver Therapiestrategien zu erweitern, die auch die verbleibenden Unwägbarkeiten angemessen mit einbezieht - bleibt dagegen nach wie vor unberücksichtigt.

Dies beinhaltet einerseits den nicht zu akzeptierenden Ausschluss großer, methodisch einwandfreier und therapeutisch relevanter Studien von der Auswertung, unter anderem die ANBP-2-Studie, die ASCOT-BPLA-Studie, die IDNT-Studie sowie die SYST-EUR und SHEP-Studie. Da die für den Einschluss dieser Studien sprechenden Argumente sich gegenüber dem Vorbericht 1.0 nicht verändert haben, wäre es müßig, sie hier noch einmal zu wiederholen. Es sei daher auf die Ausführungen in der seinerzeitigen Stellungnahme der Bayer Vital GmbH vom 21.3.2007 verwiesen.

Auch die übrigen in der damaligen Stellungnahme aufgeführten Kritikpunkte an den in die Auswertung aufgenommenen Studien und an den daraus abgeleiteten Aussagen haben in dem Vorbericht 2.0 keine angemessene Berücksichtigung gefunden und werden daher weiterhin aufrecht erhalten, aber hier nicht nochmals im Einzelnen dargelegt.

Die folgende Stellungnahme konzentriert sich daher darauf, die wesentlichsten Widersprüchlichkeiten zwischen der Zielvorgabe und dem Ergebnis des Vorberichts 2.0, insbesondere unter dem Aspekt der daraus für eine angemessene therapeutische Versorgung möglicherweise resultierenden Konsequenzen anzusprechen.

## **2. Zielgruppe**

### **2.1. Initialtherapie**

Der vorgenommene Nutzenbewertung soll „die für den Versorgungsalltag wichtige Frage beantworten, inwieweit der Nutzen einer medikamentösen Blutdrucksenkung von der Wahl des ersten Wirkstoffs in der jeweiligen Entscheidungssituation abhängt“ (S. 3). Auch wenn es im übernächsten Satz heißt, dass die Therapie der ersten Wahl sich „nicht notwendigerweise auf eine erstmalige pharmakologische antihypertensive Therapie“ beziehe, lässt der gesamte sonstige Kontext nur den Schluss zu, dass es um die Initialbehandlung der Hypertonie geht.

Tatsächlich weisen aber nur drei (VHAS, ABCD, MRC) der insgesamt 16 in den Bericht aufgenommenen Studien das für die Beantwortung dieser Fragestellung entscheidende Eingangskriterium einer fehlenden antihypertensiven Vorbehandlung auf, von denen überdies zwei durch den Vorbericht selbst als methodisch „grob mangelhaft“ eingestuft wurden.

Die Tauglichkeit des zugrunde liegenden Studien-Pools ist für die Zielsetzung somit ernsthaft in Frage zu stellen, da vorangegangene Therapien den Verlauf von Folgetherapien insbesondere hinsichtlich der Risikobewertung (Unverträglichkeiten, Nebenwirkungen) erheblich präjudizieren können, wie am Beispiel der ALLHAT-Studie im Folgenden noch ausgeführt wird.

Wenn, wie es offenbar der Fall ist, den aufgestellten Einschlusskriterien genügende Studien zur Beantwortung der Zielvorgabe nicht in ausreichender Zahl vorhanden sind, wäre die methodisch gebotene Konsequenz eine Neuformulierung der Fragestellung, eine Änderung der Einschlusskriterien oder aber die ehrliche Feststellung, dass die vorhandene Datenlage keine eindeutige Aussage ermöglicht.

## **2.2. Altersgruppe**

Auch wenn die Prävalenz der Hypertonie mit zunehmendem Alter ansteigt und die Mehrzahl der Hypertoniker älter als 60 Jahre ist, erfolgt die Erstdiagnose der Hypertonie und damit auch die Entscheidung für „die Wahl des ersten Wirkstoffs“ zunehmend in jüngeren Altersgruppen. Die therapeutischen Erfahrungen, auch wenn sie nicht durch EBM-konforme Studien belegt sind, weisen auf ein unterschiedliches Ansprechen jüngerer oder älterer Patienten auf verschiedene zur Basistherapie der Hypertonie eingesetzte Wirkstoffklassen hin, sowohl was Akzeptanz (Einnahmeverlässlichkeit!), Wirksamkeit (Gegenregulation) und Verträglichkeit angeht. Hinsichtlich der prognostischen Auswirkungen unterschiedlicher Therapiestrategien ist diese Altersgruppe außerdem von Interesse, da hier natürlich die Chance bzw. das Risiko, mögliche Vor- oder Nachteile der ausgewählten Therapie zu erleben, besonders groß ist. Dies gilt insbesondere für die durch eine optimale antihypertensive Therapie beeinflussbaren Spät- und Folgekomplikationen der Grunderkrankung bzw. assoziierter Erkrankungen wie bspw. dem Diabetes mellitus.

Die für die Frage nach der antihypertensiven Initialtherapie daher sehr wesentliche Altersgruppe der unter 50-jährigen ist in keiner der im Vorbericht 2.0 aufgenommenen Studien ausreichend vertreten, sondern viele Studien forderten sogar ausdrücklich ein höheres Mindestalter als Einschlusskriterium (z.B.  $\geq 55$  in der für das Ergebnis des Vorberichts entscheidenden ALLHAT-Studie).

Auch hier wäre also konsequenterweise einzugestehen, dass für eine im Sinne der Fragestellung sehr bedeutende Patientengruppe keine geeignete Studie in der Analyse enthalten ist.

## **3. Ein- und Ausschlusskriterien der Studien**

### **3.1. Studienqualität**

Hier soll, unbenommen ihrer sachlichen Berechtigung, nicht nochmals auf die von anderer Seite in den Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 ausführlich diskutierten Fragen der Grenzziehung bei bestimmten Patientenzahlen oder Behandlungsjahren eingegangen werden.

Der Formulierung von Ein- und Ausschlusskriterien für Studien in Analysen wie der vorliegenden inhärent unvermeidlich ein Element der Willkür, da jede strikte Grenzziehung einen Einschluss bzw. Ausschluss auch solcher Studien zur Folge hat, die vielleicht nur marginal diesseits oder jenseits der Grenze liegen und daher unter inhaltlichen Gesichtspunkten durchaus einzubeziehen wären.

Innerhalb dieser selbst gezogenen Grenzen und der mit ihrer Hilfe getroffenen Studienselktion ist auf den vorliegenden Vorbericht zweifellos ein beeindruckender Aufwand und große Sorgfalt verwendet worden. Da es hier aber nicht um eine akademische Fragestellung, sondern um die konkrete Behandlung von jährlich alleine in Deutschland mehreren hunderttausend neu diagnostizierten Hypertonikern geht, ist es nicht nur legitim, sondern sogar geboten, sich bei der Beurteilung dieser Analyse nicht nur immanent innerhalb dieser Grenzziehung zu bewegen, sondern den Blick auch darüber hinaus zu richten:

Wenn nämlich die hier vorgenommene Grenzziehung dazu führt, dass nur insgesamt 16 Studien den Kriterien genügen und von diesen nur 2 als „ohne erkennbare Mängel“ eingestuft werden, 7 mit „leichten Mängeln“ und 7 mit „groben Mängeln“, legt das entweder den Schluss nahe, dass die Auswahlkriterien für die Fragestellung nicht angemessen waren, oder dass rund 3 Jahrzehnte weltweiter antihypertensiver Interventionsforschung nicht in der Lage sind, die in der Zielvorgabe formulierte Fragestellung fundiert zu beantworten.

Die ehrliche Konsequenz wäre in beiden Fällen, das Resultat der Analyse in dieser Beschränktheit wahrzunehmen und nicht, eine apodiktische Aussage zugunsten einer einzigen Wirkstoffgruppe zu machen, wie es im Fazit des Vorberichts 2.0 geschieht.

Bedenklich daran stimmt aber vor allem, dass Studien, die grundsätzlich wesentliche Beiträge zu leisten geeignet wären, deswegen ausgeschlossen wurden, weil sie in nur einem, dazu noch fragwürdigen Teilkriterium nicht den Vorgaben entsprechen (hier z.B. ANBP-2 und ASCOT-BPLA), während die zwar formal, aber nicht real den Vorgaben entsprechende ALLHAT-Studie in die Auswertung Eingang fand und dort zudem noch ein massives, das Ergebnis maßgeblich prägendes Übergewicht erhielt.

### **3.2. Studienausschlussgrund Eskalationsschema: ANBPS-2, ASCOT-BPLA**

Als Einschlusskriterium für die Aufnahme von Studien in die Analyse wurde ein „identisches Eskalationsschema der antihypertensiven Therapie in den jeweiligen Vergleichsgruppen“ gefordert.

Diese formal-methodisch durchaus nachvollziehbare Festlegung ignoriert aber, dass eine medizinisch sinnvolle Eskalationstherapie gerade nicht nach rein formalen Gesichtspunkten vorgehen darf, sondern die bei bestimmten Kombinationen zu erwartenden synergistischen Effekte nutzen bzw. die bei anderen Kombinationen möglichen Verträglichkeits- und Wirksamkeits-mindernden Effekte vermeiden sollte. Eine Einschränkung auf identische Eskalationsschemata wird daher zwangsläufig zum Ausschluss von Studien führen, die eine medizinisch sinnvolle, aber in den Vergleichsgruppen unterschiedliche Eskalation vorsehen, während auf der anderen Seite Studien, die aufgrund eines starren Eskalationsschemas medizinisch sinnvolle Eskalationen verhindern und somit a priori zu einer Benachteiligung einzelner Vergleichsgruppen führen, in die Analyse eingeschlossen werden.

Die Konsequenzen dieses Vorgehens lassen sich am Beispiel der ANBP-2-Studie und der ASCOT-BPLA-Studie illustrieren, deren Aufnahme in die Auswertung das Ergebnis der Analyse verändert hätte, die aber beide aufgrund ihres nicht identischen Eskalationsschemas ausgeschlossen blieben.

Die ANBP-2-Studie wurde 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“, könnte somit bei einer medizinisch sachgerechten Vorgehensweise der vergleichenden Nutzenbewertung schon allein bei Einbeziehung der ANBP-2-Studie in die Auswertung nicht aufrecht erhalten werden.

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

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 Bendoflumethiazid eingenommen worden war) einen inhaltlich derart grundlegenden Beitrag für die Beurteilung unterschiedlicher antihypertensiver Therapieschemata dar, dass sie nicht allein aufgrund eines die medizinische Sinnhaftigkeit von Eskalationsstrategien vernachlässigenden 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 Überlegenheit des Calcium-Antagonist basierten Therapiearms so deutlich zutage, dass ASCOT-BPLA, vor allem angesichts ihres Umfangs, nicht unter Berufung auf ein formales Kriterium von einer sachorientierten Analyse ausgeschlossen werden kann.

Immerhin trug die ASCOT-BPLA-Studie maßgeblich zu der vom britischen "National Institute for Health and Clinical Excellence" (NICE) und der British Hypertension Society vorgenommenen Revision ihrer Empfehlungen für die „First-line“-Therapie der Hypertonie bei, in der seit 2006 Betablocker nicht mehr zu den Antihypertensiva der ersten Wahl gezählt werden und stattdessen bei über 55-jährigen Patienten Calcium-Antagonisten oder Diuretika als Basistherapie empfohlen werden.

Auch wenn in dem Vorbericht 2.0 die Auffassung vertreten wird, es sei "nicht von Relevanz, ob die Ergebnisse der Nutzenbewertung gängigen Therapieschemata entsprechen", sollte es zu denken geben, wenn eine Studie, die von einer international renommierten Institution wie dem NICE zur Grundlage geänderter Therapieempfehlungen herangezogen werden, in der vorliegenden Analyse aufgrund eines medizinisch fragwürdigen Kriteriums von der Auswertung ausgeschlossen wird.

### **3.3. Unangemessene Überbewertung der ALLHAT-Studie**

Die ALLHAT-Studie wird im Vorbericht 2.0 als eine von nur zwei Studien ohne Mängel eingestuft. Im Rahmen der Gesamtbewertung kommt dieser Studie sowohl aus diesem Grunde als auch wegen ihres Umfangs und des im Wesentlichen von ihr beeinflussten Fazits des Vorberichts eine besondere Bedeutung zu.

Die Einstufung von ALLHAT als „ohne Mängel“ zeigt einmal mehr, dass die Kriterien, nach denen der Vorbericht erstellt wurde, in der formal-methodischen Ebene stecken bleiben und dadurch an entscheidenden Stellen die Einbeziehung medizinisch eindeutiger Zusammenhänge verhindern:

So kommt in der Auswertung der ALLHAT-Studie dem Endpunkt Herzinsuffizienz eine besondere Bedeutung zu. Ungeachtet der methodischen Fragwürdigkeit, eine für das Endresultat entscheidende Bewertung auf eine Zielgröße zu stützen, die als einzelner Endpunkt gar nicht prospektiv formuliert war, fällt bei einer differenzierten Analyse der Studie auf, dass die zwischen den Therapiegruppen aufgetretenen Unterschiede in der Häufigkeit der Ereignisse, die zur Diagnose einer Herzinsuffizienz führten, auf die ersten Monaten nach Umsetzen der Patienten auf die Studienmedikation beschränkt blieben und insbesondere bei der Lisinopril-Gruppe jenseits des ersten Jahres eine vollständige Angleichung an den Verlauf der Chlorthalidon-Gruppe erfolgte.

In die ALLHAT-Studie aufgenommen wurden ausschließlich Patienten ab einem Alter von 55 Jahren mit zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktoren. Daher ist mit Sicherheit davon auszugehen, dass ein nicht unerheblicher Anteil dieser Patienten bereits eine subklinische Herzinsuffizienz bei Eintritt in die Studie aufwies. Nahezu alle in ALLHAT aufgenommenen Patienten standen unter antihypertensiver Vorbehandlung, die entsprechend den amerikanischen Therapiepflogenheiten üblicherweise ein Diuretikum einschloss.

Die sich bei unvoreingenommener Betrachtung aufdrängende plausibelste Erklärung für den unterschiedlichen Verlauf der zur Diagnose Herzinsuffizienz führenden Ereignisse in den Vergleichsgruppen ist, dass durch das Absetzen einer Behandlung mit einer zur Standardtherapie der Herzinsuffizienz gehörenden Arzneimittelgruppe (Diuretika) latent vorhandene und daher bisher nicht diagnostizierte Herzinsuffizienzen manifest wurden. Dieser Effekt zeigte sich natürlich zwangsläufig nicht in der auf eine Behandlung mit Chlorthalidon randomisierten Gruppe, da diese unverändert weiterhin eine Diuretikatherapie erhielt, und am stärksten in der Amlodipin-Gruppe, da Calcium-Antagonisten keine zur Herzinsuffizienz-Therapie geeignete Wirkstoffgruppe darstellen.

Die Rate neu diagnostizierter Herzinsuffizienzen in ALLHAT als ein Kriterium für die Nutzenbewertung einer Initialtherapie der Hypertonie heranzuziehen würde daher bedeuten, einem vordergründigen Trugschluss zu erliegen. Eine differenzierte medizinisch sinnvolle Bewertung dieses Sachverhalts müsste dagegen eingestehen, dass die Anlage von ALLHAT eine eindeutige Begünstigung von Chlorthalidon gegenüber den Vergleichsgruppen hinsichtlich dieser Zielgröße präjudizierte.

Die unter Chlorthalidon-Therapie geringere Häufigkeit neu diagnostizierter Herzinsuffizienzen in ALLHAT ist somit allenfalls eine indirekte Bestätigung der hervorragenden Eignung von Diuretika zur Behandlung der Herzinsuffizienz, aber für eine sachgerechte Beurteilung der antihypertensiven Initialtherapie ungeeignet.

Was dagegen den primären Zielparameter von ALLHAT angeht (Tod infolge koronarer Herzkrankheit oder der nicht-tödliche Herzinfarkt) sei daran erinnert, dass diesbezüglich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den drei Vergleichsgruppen bestand, dass aber numerisch die Diuretikagruppe, wenn auch nur geringfügig, am schlechtesten abgeschnitten hatte.

Weitere Kritikpunkte an der ALLHAT-Studie seien hier nur kurz angesprochen:

Im Rahmen der im Studienprotokoll vorgesehenen Eskalationen (STEP 2 und STEP 3) wurden zur Gewährleistung identischer Eskalationsschemata völlig 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. Tatsächlich fand aber zusätzlich bei 8,5 bis 24,5 % der Patienten ein „full / partial crossover“ statt, d.h. es wurden Wirkstoffe aus den jeweils anderen Vergleichsgruppen zur Kombination eingesetzt, obwohl dies an sich ausgeschlossen werden sollte. Man darf sich also fragen, ob dies nicht ein Indiz für das faktische Scheitern eines medizinisch nicht zu begründenden starren Eskalationsschemas darstellt.

Es bedeutet aber auf jeden Fall, dass nach den im Vorbericht 2.0 selbst postulierten methodischen Grundsätzen die ALLHAT-Studie von der Auswertung hätte ausgeschlossen werden müssen, da lediglich eine Abweichung von maximal 5% von dem geforderten gleichen Eskalationsschema als akzeptabel definiert worden war.

Es ist nicht nachvollziehbar, dass einerseits Studien wie ASCOT-BPLA oder ANBPS-2 unter Verweis auf das Kriterium des starren Eskalationsschemas von der Auswertung ausgeschlossen werden und andererseits ALLHAT trotz offenkundiger erheblicher Verstöße gegen das gleiche Kriterium eingeschlossen wurde.

#### 4. Unzureichende Berücksichtigung der Diabetogenität

Dass eine Diuretika-basierte Therapie zu einer gegenüber anderen antihypertensiven Wirkstoffgruppen höheren Rate an neu diagnostiziertem Diabetes mellitus Typ 2 führt, ist mittlerweile allgemein anerkannt und durch verschiedene Untersuchungen belegt, z.B. die Netzwerk-Analyse von Elliot et al (Lancet 2007; 369: 201-207).

Auch in der ALLHAT-Studie bestätigte sich der diabetogene Effekt der Diuretika-Therapie, denn unter den zu Studienbeginn nicht diabetischen Patienten wurde im Lauf von 4 Jahren bei 11,6% in der Chlorthalidon-Gruppe, aber nur bei 8,1% in der Lisinopril-Gruppe erstmals ein neu aufgetretener Diabetes diagnostiziert, ein hoch signifikanter Unterschied um 43 %, oder anders ausgedrückt: Pro etwa 30 behandelten Patienten kam es unter Chlorthalidon innerhalb von 4 Jahren zu einem zusätzlichen neu diagnostizierten Diabetes mellitus gegenüber der ACE-Hemmer-Therapie. Diese Größenordnung ist vergleichbar zu der aus anderen Untersuchungen bekannten, z.B. der erwähnten Analyse von Elliot et al.

In dem Vorbericht 2.0 wird der ungünstige Einfluss einer Diuretika-basierten Therapie auf den Glukosestoffwechsel zwar angesprochen, aber als klinisch irrelevant eingestuft, da „es sich lediglich um Änderungen der Laborwerte“ handle, aus denen ein Zusatznutzen oder Schaden nicht abgeleitet werden könne. Außerdem „scheint auch bei den Patienten, die im Studienverlauf unter Diuretikatherapie einen Diabetes mellitus...entwickelten, kein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines schwerwiegenden patientenrelevanten Endpunktes vorhanden zu sein“.

Diese Aussage demonstriert ein weiteres Mal, dass der Vorbericht 2.0 die vernünftige medizinische Bewertung eines eindeutig belegten Sachverhalts durch eine Berufung auf die selbstgesetzten methodischen Schranken nicht zulässt. Dass nämlich „kein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines schwerwiegenden patientenrelevanten Endpunktes vorhanden zu sein scheint“, ist bei Beschränkung auf die zugrunde gelegten Studien überhaupt nicht anders zu erwarten. Durch einen Diabetes mellitus verursachte „Endpunkte“ treten bekanntlich erst mehrere Jahre nach der Erstdiagnose auf und können sich daher in dem zeitlichen Rahmen dieser Studien bei einem neu diagnostizierten Diabetes noch gar nicht manifestieren. Hier erhebt der Vorbericht den Umstand, dass die Datenbasis ungeeignet ist, um ein bestimmtes Ereignis zu erfassen, zum Beweis dafür, dass dieses Ereignis gar nicht existiert.

Wollte man die Argumentation des Vorberichts, dass es sich bei der höheren Rate neu diagnostizierter Diabetesfälle unter Diuretikatherapie „lediglich um Änderungen der Laborwerte“ handle, mit der „kein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines schwerwiegenden patientenrelevanten Endpunktes“ einhergehe, konsequent weiterführen, würde dies bedeuten, dass es einen neu diagnostizierten „echten“ Diabetes gebe, der zu den bekannten Folgekomplikationen führe, und einen anderen, durch antihypertensive Therapie mit einem Diuretikum ausgelösten Diabetes, der diagnostisch nicht zu unterscheiden wäre, aber gewissermaßen nur ein harmloses Epiphänomen darstelle. Allein diese Betrachtung, für die es keinerlei wissenschaftlich begründete Anhaltspunkte gibt, unterstreicht die Fragwürdigkeit der hier eingeschlagenen Vorgehensweise.

Angesichts des progredienten Verlaufs der manifesten diabetischen Stoffwechselstörung widerspräche es 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.

Vielmehr wäre es an diesem Punkt geradezu verpflichtend, weitere Daten für eine sachgerechte Interpretation hinzu zu ziehen, die es, wenn auch erst in Ansätzen, durchaus gibt:

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- und der UPPSALA-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).

Die im Fazit des Vorberichts erfolgte Einstufung der Diuretika als „Therapie der ersten Wahl“ ist daher ungeachtet aller sonstigen Kritikpunkte schon allein mit Blick auf die nachgewiesene Diabetogenität dieser Wirkstoffgruppe und die daraus potentiell resultierenden Langzeitrisiken inakzeptabel. Dieser Gesichtspunkt ist besonders für Patienten unter 60 Jahren relevant, da diese den manifestierten Diabetes inklusive seiner Spätfolgen in der Regel noch erleben werden.

## **5. Fazit**

Der Vorbericht 2.0 kommt zu dem Ergebnis, Diuretika seien „als einzige Wirkstoffgruppe bei der Reduktion der Hypertoniefolgekomplikationen keiner anderen Wirkstoffgruppe unterlegen“ und wiesen „in einzelnen Aspekten Vorteile gegenüber ACE-Hemmern und Kalziumantagonisten auf“. Daher könnten „Diuretika in der Regel als Therapie der ersten Wahl im Sinne der Fragestellung des vorliegenden Berichts angesehen werden“.

Dieser Bewertung kann aus unserer Sicht nicht gefolgt werden, da sie, wie vorstehend anhand einer Auswahl wesentlicher Kritikpunkte dargelegt wurde, auf einer einseitigen und unvollständigen Analyse der vorhandenen Daten beruht.

Der Ausschluss umfangreicher therapierelevanter Studien wie ASCOT-BPLA und ANBPS-2 aufgrund des medizinisch fragwürdigen Einschlusskriteriums eines einheitlichen Eskalationschemas ist nicht akzeptabel, wenn andererseits die faktisch erheblich gegen dieses Kriterium verstoßende ALLHAT-Studie ohne weitere Hinterfragung in die Analyse eingeht, zumal sie in erster Linie die Endbewertung des Vorberichts trägt.

Letzteres gibt darüber hinaus Anlass zur Kritik, da die auch in ALLHAT eindeutig zutage getretene Diabetogenität einer Diuretika basierten Therapie ohne überzeugende Begründung als unbedenklich eingestuft wird, während andererseits dem durch das Studiendesign von ALLHAT präjudizierten besseren Abschneiden der Chlorthalidon-Therapie hinsichtlich des Auftretens von Herzinsuffizienz eine unangemessene Bedeutung eingeräumt wird.

Die angemessene Umsetzung auch nur eines der angesprochenen Punkte würde zu einem anderen Ergebnis der Bewertung führen.

Wir halten es für unververtretbar, eine derart instabile Bewertung zur alleinigen Grundlage einer Therapieentscheidung zu machen, von der in Deutschland jährlich mehrere hunderttausend neu antihypertensiv einzustellende Patienten betroffen sind.

Wir halten eine derart angreifbare Bewertung zugunsten einer Diuretika basierten Therapie weiterhin für unververtretbar, so lange der Verdacht nicht ausgeräumt werden kann, dass die durch eine Diuretika basierte Therapie verursachte Überzahl neu diagnostizierter Diabetesfälle für die Betroffenen das gleiche Langzeitrisiko birgt wie ein ohne Diuretika aufgetretener Diabetes. Die in ALLHAT nachgewiesene Diabetogenität der Chlorthalidon-Therapie würde bedeuten, dass bei alleiniger Beschränkung der Initialtherapie auf Diuretika mit mehr als 3.000 zusätzlichen vorzeitigen Diabetesfällen pro 100.000 neu eingestellter Hypertoniker im Laufe von vier Jahren gegenüber einer ACE-Hemmer-Therapie zu rechnen wäre. Dies beträfe außerdem zu einem erheblichen Teil Patienten einer Altersgruppe, die aufgrund ihrer Lebenserwartung die Spätfolgen des Diabetes noch erleben könnten.

Wenn man daher einen vertretbaren Schluss aus der hier vorgenommenen Analyse ziehen kann, dann den, dass alle untersuchten Wirkstoffgruppen ihre Eignung zur Therapie der Hypertonie in einem Umfang nachgewiesen haben, der es rechtfertigt, sie gleichberechtigt unter Berücksichtigung der individuellen Risikokonstellation zur Behandlung einzusetzen.

Eine solche Bewertung entspräche darüber hinaus den von den meisten international renommierten Fachgesellschaften, insbesondere auch der Europäischen Hypertoniegesellschaft und der Deutschen Hochdruckliga zunehmend vertretenen Empfehlungen, während die in dem Vorbericht 2.0 erfolgte Bewertung, sollte sie in ihrer Absolutheit tatsächlich zur alleinigen Grundlage von Therapieempfehlungen gemacht werden, die Hypertonietherapie in Deutschland in eine von keiner Fachgesellschaft gestützte Isolation rücken würde.

#### **Literatur:**

Siehe Vorbericht 2.0 des IQWiG bzw.

Siehe Stellungnahme der Bayer Vital GmbH zum Vorbericht 1.0 vom 21.3.2007

#### **A 1.4 Berlin-Chemie AG**

**Autoren:**

Limberg, Roger, Dr.

Zegenhagen-Phiong, Bernadette, Dr.

**Adresse:**

Dr. Roger Limberg

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.

In einigen Punkten entspricht diese Stellungnahme unserem Kommentar in „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0“, da diese für den Vorbericht 2.0 keine Würdigung fanden.

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 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. Keine Bewertung von Nutzen/Schaden

Im Vorbericht zur Nutzenbewertung der Cholinesterasehemmer bei Alzheimer-Demenz (A05/19-A) bewertet das IQWiG 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 besonders deutlich am Beispiel der Diuretika. In der Literatur finden sich zahlreiche Berichte über Diuretika-induzierte Schäden und Risiken wie Elektrolytmangel, Arrhythmien oder Stoffwechselstörungen<sup>1)</sup>, 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. 138/9). 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.

3. 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. 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. 137). 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 vier 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 und zu einem Verlust an Erkenntnismaterial führt. Der Vorbericht bleibt außerdem den Nachweis schuldig, dass durch die gewählten Einschlusskriterien kein Bias zu Gunsten oder zu Ungunsten einzelner Wirkstoffe oder Wirkstoffklassen entstanden ist.

Ferner bewertet das IQWiG zwar Studien, trifft aber keine Aussagen darüber, welchen Einfluss dies auf die Studienausswahl für die Nutzenbewertung hat. Noch im Vorbericht 1.0 hieß es zu den Studien HAPPHY und MRC: „Die Strukturgleichheit der Gruppen wurde (...) als gegeben angesehen, sodass die fehlenden Informationen zur Zuteilungsverdeckung nicht zu einer Abwertung der Studien- und Publikationsqualität führten.“ Nach Würdigung der Stellungnahmen, in denen beanstandet wurde, dass das IQWiG in seinem stringenten Vorgehen selbst keine eigenen Annahmen in seine Bewertung einfließen lassen dürfte, werden diese beiden Studien nun richtigerweise als „grob mangelhaft“ eingeschätzt. Dennoch fußt aber weiterhin und nahezu ausschließlich die Bewertung der Diuretika vs. Betablocker auf diesen grob mangelhaften Studien. Dies ist nicht sachgerecht.

#### 4. 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.

#### 5. Bewertung auf Basis von Annahmen

Die vom IQWiG vorgelegte Nutzenbewertung basiert auf einer zentralen Annahme, von der ein Abweichen „nicht erforderlich schien“:

- „Für diese Nutzenbewertung wurde ein Klasseneffekt für die jeweiligen Wirkstoffe einer Wirkstoffgruppe angenommen, solange in den vorliegenden Ergebnissen keine klare Evidenz, die dieser Annahme widerspricht, vorhanden war.“ (S. 13)
- „Aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung schien eine Bewertung innerhalb einer Wirkstoffgruppe, differenziert nach Wirkstoffen, nicht erforderlich. Die eingangs zugrunde gelegte Annahme eines Klasseneffekts der jeweiligen Wirkstoffe einer Wirkstoffgruppe wurde nicht infrage gestellt, da zu einem überwiegenden Teil Klasseneffekte vorlagen bzw. angenommen werden konnten.“ (S. 212)

Damit nimmt das IQWiG an, dass die Ergebnisse zu einzelnen Wirkstoffen auf Basis der lediglich 16 von ihm ausgewählten Studien stellvertretend für die jeweilige Wirkstoffklasse stehen können. Eine solche Annahme ist jedoch keineswegs gerechtfertigt; bei rund 70 in Deutschland zugelassenen antihypertensiven Wirkstoffen können aus diesen 16 Studien weder Annahmen abgeleitet werden, noch die Aussagen repräsentativ für die Wirkstoffklassen sein.

Zwar kommt das IQWiG diesmal selbst zum Schluss, dass „zur Beurteilung des patientenrelevanten Nutzens zumindest für jede Wirkstoffgruppe (und optimalerweise für jeden einzelnen Wirkstoff) der positive Effekt (...) gezeigt werden (muss)“. Dennoch wurden bei dem Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten ausdrücklich dihydropyridinartige und nicht dihydropyridinartige Kalziumantagonisten in den Metaanalysen zusammengefasst (S. 211).

Auch innerhalb der Nutzenbewertung finden sich weitere Annahmen wie: „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. 207). Eine solche Annahme ist wissenschaftlich inakzeptabel und insbesondere auch hinsichtlich des sonst sehr strikten Vorgehens des IQWiG nicht haltbar.

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

Weniger offensichtlich ist die Annahme, dass die ausgewählten Studien im Hinblick auf die 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.: „Zusätzlich scheint die Übertragung der Ergebnisse der AASK-Studie auf die europäische Bevölkerung fraglich.“ (S. 137).

## 6. Umgang mit Surrogatparametern

Hinsichtlich des Auftretens einer terminalen Niereninsuffizienz fließt die Änderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) als Surrogatparameter für die terminale Niereninsuffizienz ein. Zur Bestimmung dieses Parameters war sowohl eine Berechnung mittels Cockcroft-

oder Modification-of-Diet-in-Renal-Disease-(MDRD)-Formel als auch eine Messung (24-h-Kreatininclearance oder mittels exogener Substanzen) zulässig. Dies ist wissenschaftlich nicht korrekt, da auf diese Weise abgeschätzte und daher mit einem signifikanten Fehler behaftete Werte den experimentell ermittelten, absoluten Werten gleich gestellt werden. Die in den einzelnen Studien gewählten Methoden zur Bestimmung der GFR sind also nicht vergleichbar (direkte Messung vs. Schätzung).

Außerdem wird weiterhin, wie bereits beim Vorbericht 1.0 kritisiert, die Proteinurie bzw. Albuminurie als valider Surrogatparameter für die Progression der Niereninsuffizienz bzw. die terminale Niereninsuffizienz abgelehnt. Dies widerspricht dem aktuellen wissenschaftlichen Stand.

Darüber hinaus bestätigt zwar das IQWiG die erhöhte Diabetesinzidenz verschiedener Wirkstoffe, es kann daraus aber keinen Zusatznutzen oder Schaden ableiten, „zumal es sich lediglich um Änderungen der Laborwerte handelt“ (S. 142, S. 201). Hier wird die Korrelation von Laborwerten mit dem klinischen Bild negiert und damit sogar die Labordiagnostik insgesamt in Frage gestellt. Uns stellt sich damit ganz generell die Frage nach dem Umgang des IQWiG mit Surrogatparametern.

## 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.

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. 145 ff, S. 220) 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 diabetogenen Wirkung noch vor den Beta-Blockern anzusiedeln sind.<sup>2</sup>

Zweifelhaft sind die Empfehlungen des IQWiG, einen Blutzuckeranstieg infolge Thiazid- oder Chlorthalidonthherapie durch eine niedrigere Dosierung, durch Kaliumsubstitution oder durch eine Kombinationstherapie mit einem kaliumsparenden Diuretikum zu reduzieren (S. 223). Dabei ignoriert es einerseits, dass die Dosis des Antihypertensivums im therapeutischen Bereich stark mit der Blutdrucksenkung korreliert, eine Dosisreduktion also mit einer Blutdruckerhöhung einhergehen würde. Andererseits wird die kardioaktive Wirkung des Kaliums vernachlässigt; ein Eingriff in den Kaliumhaushalt, sei es durch Substitution oder durch Kaliumsparer, ist stets mit einem erheblichen Risiko der kardialen Entgleisung vergesellschaftet. In beiden Fällen drohen einerseits gravierende gesundheitliche Risiken, die nicht nur das Wohl des Patienten stark einschränken, sondern darüber hinaus auch hohe Folgekosten nach sich ziehen können. Andererseits fehlt der (politisch erwünschte) ökonomische Gedanke, wenn an eine vermeintlich kostengünstige Therapieempfehlung unmittelbar eine weitere Therapieempfehlung (nämlich die Gabe eines weiteren Antihypertensivums im Falle mangelnder Blutdrucksenkung bei Dosisreduktion bzw. von Kalium-/Sparern) anschließt.

## 8. Stellenwert der Beta-Blocker

Im Vorbericht kommt das IQWiG zum Ergebnis, dass es „für keines der Therapieziele einen Hinweis auf oder Beleg für einen Zusatznutzen von Beta-Blockern im Vergleich mit den Diuretika [gibt]“ (S. 193). Zugleich wird betont, dass „bisher nicht untersucht [ist], wieweit

Patienten mit einer Beta-Blocker-Medikation trotz erhöhter Diabetesmanifestation von einem erhöhten kardiovaskulären Risiko unbeeinflusst bleiben.“ (S. 223).

Damit wird von wenigen, älteren Vertretern der Wirkstoffgruppe (Propranolol, Atenolol, Metoprololtartrat) auf die gesamte Wirkstoffklasse geschlossen. Die Gruppe der Wirkstoffe mit  $\beta$ -blockierenden Eigenschaften teilt sich zudem in die unselektiven Wirkstoffe der ersten Generation, die  $\beta_1$ -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 ergibt sich daraus ein eindeutiger Nutzen nicht nur in Relation zu den Thiaziddiuretika, sondern auch zu den älteren Vertretern dieser Wirkstoffgruppe.

Darüber hinaus wird hier ohne jede wissenschaftliche Grundlage suggeriert, dass bei Beta-Blockern infolge erhöhter Diabetesmanifestation von einem erhöhten kardiovaskulären Risiko auszugehen ist, wohingegen bei den Patienten, die im Studienverlauf unter Diuretika-therapie einen Diabetes mellitus entwickelten, kein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines schwerwiegenden patientenrelevanten Endpunktes wie die Zunahme des Risikos für kardiovaskuläre Komplikationen gesehen wurde (S. 142). Hier werden offensichtlich unterschiedliche Maßstäbe angelegt, was nicht sachgerecht ist.

## **Literatur**

- 1) Clayton, J.A., 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, W. J. and P. M. Meyer. "Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis." *Lancet* 369.9557 (2007): 201-07.

## **A 1.5 Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG**

### **Autoren:**

Lomp, Hans-Jürgen

Lungershausen, Juliane

Rossol-Haseroth, Karin, Dr.

### **Adresse:**

Silke Geier

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co KG

Binger Straße 173

55216 Ingelheim

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG - 55216 Ingelheim am Rhein

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit  
im Gesundheitswesen (IQWiG)  
- Stellungnahme zum Vorbericht 2.0/  
Auftragsnummer A05-09 -  
Herrn Professor Dr. med. Peter T. Sawicki  
Dillenburger Straße 27  
51105 Köln

**Boehringer Ingelheim  
Pharma GmbH & Co. KG**  
GFB Praxis/Klinik  
G Gesundheitspolitik

17. Oktober 2008

### **Stellungnahme zum Vorbericht 2.0 Auftragsnummer A05-09**

Sehr geehrter Herr Professor Sawicki,

in der Anlage erhalten Sie die Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG zum Vorbericht 2.0 Auftragsnummer A05-09 „Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie“.

Die Literaturstellen stehen Ihnen auf CD-Rom zur Verfügung. Des Weiteren enthält die Dokumentation die komplettierten Formblätter.

Nachfolgend unsere Hauptkritikpunkte:

1. Ziel der Bewertung A05-09 ist die Beurteilung der verschiedenen antihypertensiven Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl, d.h. der Initialtherapie. Die in die Bewertung eingeflossenen Studien sind jedoch Eskalationsstudien, aus denen keine allgemeingültigen Rückschlüsse auf die Initialtherapie - unabhängig von den Eskalationsschemata der jeweiligen Studien - abgeleitet werden können. Darüber hinaus erfolgt durch die Beschränkung auf identische Eskalationsschemata ein nicht sachgerechter Ausschluss relevanter Studien.

Um dem Ziel der Übertragbarkeit auf den deutschen Versorgungsalltag gerecht zu werden, muss weiterhin bei ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Antagonisten die unterschiedliche Wirksamkeit auf das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) bei Schwarzen bzw. Nicht-Schwarzen berücksichtigt werden. Der Einschluss von Studien mit zu relevanten Teilen aus Schwarzen

**Dr. Martin Weiser**  
Telefon 06132 77-6824  
Telefax 06132 77-6600  
E-Mail Martin.Weiser@  
boehringer-ingelheim.com

Binger Straße 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Telefon 06132 77-0  
Telefax 06132 72-0  
www.boehringer-ingelheim.de

Sitz Ingelheim am Rhein  
Registergericht Mainz  
HR A 22206

Deutsche Bank AG  
BLZ 550 700 40 Kto 011 032 000  
BIC DEUTDE5M  
IBAN:  
DE46 5507 0040 0011 0320 00

Komplementär  
Boehringer Ingelheim  
Deutschland GmbH  
Geschäftsführung  
Ulrich Pitkamin (Vorsitzender)  
Axel Eppert (stellv. Vorsitzender)  
Dr. Wolfgang Baiker  
Dr. Uwe Bücheler  
Dr. Norbert Camp  
Felix Gutsche  
Mark Hagmann  
Dr. Helga Maria Jakob  
Prof. Dr. Gerd Schnorrenberg  
Dr. Herbert Stein  
Dr. Martin Wanning

Vorsitzender des Aufsichtsrates  
Dr. Dr. Andreas Barner

Sitz Ingelheim am Rhein  
Registergericht Mainz  
HR B 23260

bestehenden Patientenkollektiven führt zu einer verzerrten Nutzenbewertung für diese Wirkstoffklassen.

2. Aufgrund der in den eingeschlossenen Studien behandelten Populationen ist eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Gesamtpopulation der Patienten mit essentieller Hypertonie, insbesondere jüngere Patienten, Patienten ohne Komorbiditäten, aber auch Patienten mit bestimmten Risiken nicht evidenzbasiert möglich.
3. Für die Gesamtbewertung und die Übertragung auf den deutschen Versorgungsalltag ist deshalb die bestehende leitlinienbasierte Vorgehensweise, die differentialtherapeutische Empfehlungen für eine individualisierte Therapie beinhaltet, weiterhin von zentraler Bedeutung.
4. Die rigide Beschränkung durch den pauschalen Vorab-Ausschluss von Non-RCTs wird nicht allen betrachteten Therapiezielen gerecht und entspricht weder internationalen Standards noch gängigen Verfahren in anderen europäischen Ländern.

Für weitere Informationen und Rückfragen stehen wir Ihnen gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
i.V. i.A.



Dr. Martin Weiser



Juliane Lungershausen

#### Anlagen

- Stellungnahme der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG zum Vorbericht 2.0
- Literaturstellen (auf CD-Rom)
- Formblätter
- Bisherige Stellungnahmen der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG zur Bewertung des Auftrags A05-09

Stellungnahme der Firma Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG (im Folgenden „Boehringer Ingelheim“) zum Vorbericht 2.0 der Bewertung A05-09 (Antihypertensiva) des IQWiG vom 18.09.2008

#### Inhaltsverzeichnis

<b>1. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht 2.0 nicht genannten, relevanten Studien.....</b>	<b>4</b>
1.1. Endpunktstudien mit unterschiedlichen Eskalationsschemata .....	4
1.2. Endpunktstudien bei Patienten mit Hypertonie und Diabetes .....	4
1.3. Relevante Metaanalysen.....	4
<b>2. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht 2.0 in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien.....</b>	<b>5</b>
2.1. ALLHAT-Ergebnisse in der ACE-Hemmer-Gruppe .....	5
2.2. Interpretation der LIFE-Studie.....	6
2.3. Interpretation der MOSES-Studie .....	7
<b>3. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung .....</b>	<b>7</b>
3.1. Nicht-sachgerechte Bewertung der Diabetesmanifestation .....	7
3.2. Einschlusskriterium E2: Eskalationsschema .....	12
3.3. Methodischer Umgang mit dem Thema Nicht-Schwarze vs. Schwarze bei der Nutzenbewertung von RAAS-Inhibitoren gegenüber anderen Wirkstoffklassen .....	16
3.4. Einschlusskriterium E1 (Bluthochdruck) bei diabetischer Hypertonie .....	17
3.5. Anmerkungen zu non-RCT-Evidenz, Adhärenz und unerwünschten Arzneimittelwirkungen.....	17
3.6. Anmerkungen zur Relevanz des Therapieziels Blutdrucksenkung .....	18
3.7. Berücksichtigung der Blutdrucksenkung bei der Interpretation der Ergebnisse .....	18
3.8. Anmerkungen zur Relevanz der Unterscheidung von Ersteinstellung versus Therapieumstellung .....	19
3.9. Anmerkungen zum Patientenkollektiv des Vorberichts 2.0 versus dem Patientenkollektiv im deutschen Versorgungsalltag .....	19
3.10. Anmerkungen zum Einfluss der Vorbehandlung bei Studienbeginn und zum zeitlichen Verlauf der gefundenen Behandlungsunterschiede .....	20
3.11. Anmerkungen zur Nutzen-Risiko-Bewertung .....	21

3.12. Nichtberücksichtigung der publizierten Metaanalysen .....	21
3.13. Notwendige Berücksichtigung von Endorganstudien .....	21
3.14. Fehlender Nachweis der Übertragbarkeit auf Deutschland .....	21
3.15. Unerwünschte Ereignisse .....	22
3.16. Anmerkungen zum Fazit des Vorberichts 2.0 .....	23
<b>4. Literaturverzeichnis .....</b>	<b>25</b>

## **Einleitung**

Das IQWiG hat am 18.09.2008 den überarbeiteten Vorbericht 2.0 zum Auftrag A05-09 „Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie“ veröffentlicht.

Boehringer Ingelheim hat, wie auch andere Unternehmen der deutschen pharmazeutischen Industrie, der Verband der forschenden Arzneimittelhersteller (VFA), die Deutsche Hochdruckliga, Einzelpersonen und andere, ausführlich schriftlich und mündlich (im Rahmen einer Anhörung am 05.06.2007) Kritik an den Berichtsplänen 1.0 und 2.0 sowie am Vorbericht 1.0 geäußert.

Die in den verschiedenen Stellungnahmen adressierten Kritikpunkte haben im Vorbericht 2.0 keinen Niederschlag gefunden. Zwar werden einige Kritikpunkte im Vorbericht 2.0 aufgegriffen und diskutiert, führen aber im Ergebnis nicht zu einer Änderung der Bewertung im Vergleich zum Vorbericht 1.0. Die Begründung des IQWiG für die Nichtberücksichtigung der Kritikpunkte erscheint unter Zugrundelegung der EbM-Kriterien weder sachgerecht noch nachvollziehbar.

Zusätzlich zu den bereits abgegebenen Stellungnahmen von Boehringer Ingelheim zum Berichtsplan 1.0 und 2.0 sowie zum Vorbericht 1.0 – die dieser Stellungnahme als Anlage beigefügt sind – kommentiert Boehringer Ingelheim hiermit den Vorbericht 2.0. Wir verweisen auf die bestehenden, unserer Ansicht nach weiterhin berechtigten Kritikpunkte an den IQWiG-Berichtsplänen sowie dem Vorbericht 1.0. Im Folgenden wird Boehringer Ingelheim darlegen, dass die Ablehnung der zentralen Kritikpunkte und die entsprechenden allgemeinen Ausführungen des IQWiG im Vorbericht 2.0 wissenschaftlich nach dem aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnisstand nicht angemessen sind.

Boehringer Ingelheim bemängelt den Ausschluss relevanter Studien aus der im Vorbericht 2.0 zum Auftrag 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 am Berichtsplan fest (Abschnitt 3).

## **1. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht 2.0 nicht genannten, relevanten Studien**

### **1.1. Endpunktstudien mit unterschiedlichen Eskalationsschemata**

Boehringer Ingelheim kritisiert die IQWiG-Forderung (siehe Berichtsplan 2.0 bzw. Vorbericht 2.0, jeweils Abschnitt 4.1.2) nach identischem Eskalationschema für alle randomisierten Behandlungsgruppen als methodisch nicht angemessen und fordert den Einschluss von randomisierten, kontrollierten Studien (RCTs) mit randomisierter Zuordnung zu unterschiedlichen Eskalationsschemata. Das IQWiG unterliegt mit seiner Forderung nach identischen Eskalationsschemata einer methodisch nicht haltbaren Annahme, dass in der Bluthochdrucktherapie die Langzeitwirksamkeit von Initialtherapien losgelöst von den jeweiligen Eskalationsschemata der betrachteten Studien bewertet werden kann. Details zur Argumentation von Boehringer Ingelheim finden sich in Abschnitt 3.2 dieser Stellungnahme.

Als Konsequenz daraus muss nach Ansicht von Boehringer Ingelheim die Informationsbeschaffung für den Auftrag A05-09 neu konzipiert werden: Insbesondere fordern wir den Einschluss der wegen dieses IQWiG-Kriteriums ausgeschlossenen wichtigen Endpunktstudien. Beispiele bekannter ausgeschlossener Endpunktstudien finden sich im Vorbericht 2.0, Anhang B: ANBP 2, ASCOT-BLPA, CAPP, CONVINCENCE, INVEST, NORDIL, STOP-2.

### **1.2. Endpunktstudien bei Patienten mit Hypertonie und Diabetes**

Ebenso widerspricht Boehringer Ingelheim den im Vorbericht 2.0, Abschnitt 4.1.1. dargelegten Populationskriterien (Einschlussgrund E1) und fordert insbesondere die Aufnahme der IDNT-Studie (Lewis et al. 2001). Details zur Argumentation von Boehringer Ingelheim sind in Abschnitt 3.4 dieser Stellungnahme zu finden.

### **1.3. Relevante Metaanalysen**

Boehringer Ingelheim verweist zudem auf drei wichtige Metaanalysen zur kardialen Morbidität bzw. zur Diabetesinzidenz, die nach geltenden internationalen EbM-Standards Berücksichtigung in der Nutzenbewertung finden sollten:

- Linksventrikuläre Hypertrophie (Klingbeil et al. 2003)
- Vorhofflimmern (Healey et al. 2005)
- Diabetesinzidenz (Elliott et al. 2007)

## **2. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht 2.0 in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien**

### **2.1. ALLHAT-Ergebnisse in der ACE-Hemmer-Gruppe**

#### **2.1.1. Eskalationsschema**

Das Eskalationsschema der ALLHAT-Studie ist zu kritisieren, da es die ACE-Hemmer-Gruppe benachteiligt (vgl. Kapitel 3.2). Diese mangelnde Fairness des Studien-Designs bezogen auf die ACE-Hemmer-Gruppe bei ALLHAT wurde vom IQWiG bei der Bewertung der Studienergebnisse nicht berücksichtigt.

#### **2.1.2. Gesamtrate der Herzinsuffizienz**

Auf S. 108 des Vorberichts 2.0 wird festgestellt, dass für „die Gesamtrate der Herzinsuffizienz [...] in der ALLHAT-Studie ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Diuretikums im Vergleich mit dem ACE-Hemmer beobachtet (RR: 0,84; 95 %-KI [0,76, 0,93];  $p < 0,001$ )“ wurde. Diese Aussage ist in dieser Allgemeinheit selbst nach Ansicht der ALLHAT-Autoren nicht sachgerecht.

In Figure 1 der Publikation von Davis et al. (2006) zur Herzinsuffizienz in ALLHAT wird gezeigt, dass sich die hazard ratio der Herzinsuffizienz (Hospitalisierungen auf Grund einer Herzinsuffizienz und tödliche Herzinsuffizienz-Fälle) in der ACE-Hemmer-Gruppe gegenüber der Diuretikum-Gruppe nach der Anfangsphase klinisch relevant und statistisch signifikant ändert. Bei der Interpretation dieser zeitlichen Interaktion muss zudem berücksichtigt werden, dass es sich beim ALLHAT-Design um die Neueinstellung eines zu 90% vorbehandelten komorbiden älteren Patientenkollektivs handelt.

Figure 2 und 3 derselben Publikation (Davis et al. 2006) verdeutlichen diesen unterschiedlichen zeitlichen Verlauf. Nur innerhalb des ersten Jahres wiesen die Patienten in der ACE-Hemmer-Gruppe mit Lisinopril eine höhere Herzinsuffizienz-Rate verglichen mit der Chlortalidon-Gruppe auf. Nach dem ersten Jahr sind die kumulativen Eventraten zwischen ACE-Hemmer- und Diuretikum-Gruppe identisch. Die beobachtete klinisch relevante und statistisch signifikante Interaktion Zeit\*Behandlungseffekt im Gesamtkollektiv zeigt sich nach Aussage der ALLHAT-Autoren – trotz geringerer Patientenzahlen – sogar in jeder der beiden ethnischen Subgruppen (Schwarze und Nicht-Schwarze).

Figure 3 der Publikation Davis et al. (2006) zeigt zudem, dass in der Subgruppe der Nicht-Schwarzen, welche dem für Deutschland relevanten Patientenkollektiv entspricht, die Herzinsuffizienz-Raten nach dem ersten Jahr in der ACE-Hemmer-Gruppe sogar tendenziell niedriger sind als in der Diuretikum-Gruppe (RR = 0.90 (0.77 – 1.06)).

Boehringer Ingelheim fordert daher, dass die Aussagen des Vorberichts 2.0 bzgl. der Gesamtrate der Herzinsuffizienz korrigiert werden, insbesondere auf den Seiten 108, 112 und 114 des Vorberichts 2.0. Auch in die Methodik der Metaanalyse zum Endpunkt Herzinsuffizienz muss diese klinisch relevante und statistisch signifikante Interaktion einfließen. Insbesondere müssen auch die Zusammenfassung und das Fazit entsprechend korrigiert werden, da die ALLHAT-Studie die einzige Studie im Vorbericht 2.0 ist, die den Vergleich zwischen einem ACE-Hemmer und einem Diuretikum bezüglich des Endpunktes Herzinsuffizienz zulässt.

## **2.2. Interpretation der LIFE-Studie**

Der Trend bezüglich der Gesamtmortalität zugunsten von Losartan wird auch im Vorbericht 2.0 – wie schon im Vorbericht 1.0 – nicht adäquat berücksichtigt (hazard ratio 0.88 (95 % KI 0.77 – 1.01),  $p=0.077$ ). Zwar wird im Fazit (S. 229) ein Hinweis auf einen Zusatznutzen der Angiotensin-II-Antagonisten hinsichtlich der Mortalität genannt, es erfolgt jedoch die Einschränkung, dass es einen solchen Hinweis für Patienten ohne Diabetes mellitus nicht gebe. Diese Einschränkung wird nicht mit einer Referenz belegt. Aus der vermutlich vom IQWiG herangezogenen Quelle Lindholm et al. (2002) kann diese Aussage nicht abgeleitet werden, da darin lediglich die Gruppe der Diabetiker, nicht aber die der Nicht-Diabetiker untersucht worden ist. Insofern ist unserer Ansicht nach zu fordern, dass die Referenz, aus welcher die Einschränkung resultiert, zitiert bzw. diese Einschränkung aus dem Fazit getilgt wird.

Der Vorbericht 2.0 erörtert ferner auf Seite 164 unterschiedliche Blutdruckwerte und deren Größenunterschiede auf Basis einer IQWiG-eigenen Auswertung der Publikationsabbildungen. Dies wird durch die expliziten Aussagen in der Publikation zu den Blutdruckverläufen nicht gestützt. Weiterhin diskutiert der Vorbericht 2.0 eine mögliche Verzerrung der LIFE-Ergebnisse durch eine strenger an den Normwerten orientierte Blutdruckeinstellung unter Losartan einerseits und im Zusammenhang mit der Problematik der Verblindung von Studien mit Beta-Blockern andererseits.

Zum ersten vorgenannten Punkt ist anzumerken, dass die Patienten in der Atenolol-Gruppe klinisch relevant schlechtere Verträglichkeitsergebnisse zeigten (vgl. Tab. 4 und Abb. 6 in

Dahlöf et al. 2002). Eine stärkere Titration von Atenolol konnte möglicherweise wegen schlechter Verträglichkeit nicht durchgeführt werden. Die Frage der Verblindbarkeit von Beta-Blockern (und möglicherweise auch anderer Medikamentenklassen) ist allgemein zu diskutieren, da dies für sämtliche Doppelblindstudien im Bericht A05-09 gleichermaßen relevant ist.

Weitere Kritikpunkte von Boehringer Ingelheim an der Studienbewertung der LIFE-Studie finden sich in der Stellungnahme zum Vorbericht 1.0 in Abschnitt 2.2.

### **2.3. Interpretation der MOSES-Studie**

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

In der Interpretation des Vorberichtes 2.0 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 2.0 – entgegen der Berichtsplan-Definition – nicht mehr die zerebrale Morbidität, sondern lediglich die Schlaganfälle.

Dieses Vorgehen widerspricht dem im Berichtsplan 2.0 und Vorbericht 2.0 von IQWiG gesetzten Analyseziel (siehe Zielgrößen). Der Vorbericht 1.0 (siehe dort Tabelle 1) nennt die transitorischen ischämischen Attacken (TIA) noch explizit als relevanten Endpunkt. Die Ergebnisse zu TIA werden aber 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 et al. 2005).

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

### **3.1. Nicht-sachgerechte Bewertung der Diabetesmanifestation**

Im Fazit des Vorberichtes 2.0 steht auf Seite 229 (Hervorhebungen durch den Verfasser): *„Hinsichtlich der Diabetesinzidenz, zeigen die Daten einen Hinweis auf einen positiven Effekt der Kalziumantagonisten gegenüber den Diuretika, der Angiotensin-II-Antagonisten gegenüber den Beta-Blockern und den Kalziumantagonisten sowie bei der Gruppe der Schwarzen der ACE-Hemmer gegenüber Beta-Blockern.“*

*Ein Zusatznutzen oder Schaden kann aus diesen Ergebnissen, zumal es sich lediglich um Änderungen der Laborwerte handelt, jedoch nicht abgeleitet werden. Darüber hinaus scheint auch bei den Patienten, die im Studienverlauf unter Diuretikatherapie einen Diabetes mellitus, wie in den Studien definiert, entwickelten, kein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines schwerwiegenden patientenrelevanten Endpunktes vorhanden zu sein.“*

Hierzu ist festzustellen:

**Lediglich von „Änderungen der Laborwerte“ zu sprechen ist nicht sachgerecht**

Wie Kjeldsen et al. (2002) für die VALUE-Studie zeigen konnte, zeigt sich der Vorteil der Valsartangruppe gegenüber der Amlodipingruppe beim Endpunkt Diabetesmanifestation nicht nur im Hinblick auf das offizielle WHO-Diagnosekriterium („lediglich [...] Änderungen der Laborwerte“), sondern auch bei Betrachtung der Diabetesmanifestationen als neu auftretendes, unerwünschtes Ereignis sowie bei der Auswertung der im Verlauf der Studie neu begonnenen Therapien mit oralen Blutglukose-senkenden Arzneimitteln und Insulin. Figure 1 in Kjeldsen et al. (2002) verdeutlicht die zusätzlichen Implikationen.

**Die Aussage, dass Patienten mit einem neu diagnostizierten Diabetes in ALLHAT kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko zeigen, ist ebenfalls nicht angemessen**

Die wichtigste RCT-Evidenz zur prognostischen Bedeutung eines neu diagnostizierten Diabetes findet sich in der Publikation der ALLHAT-Studie von Barzilay et al. (2006). Barzilay et al. (2006) nehmen als Ausgangspunkt ihrer Post-hoc-Analyse das ALLHAT-Subkollektiv der Nicht-Diabetiker bei Baseline. In dieser Grundgesamtheit analysieren sie die Subgruppe „neu diagnostizierter Diabetes nach 2 Jahren“ („Incidental diabetes during the first 2 years“) gegenüber der komplementären Subgruppe ohne neu diagnostizierten Diabetes nach 2 Jahren („No incidental diabetes during the first 2 years“). Neu diagnostizierter Diabetes ist dabei definiert als mindestens ein Nüchternblutzuckerwert > 125 mg/dL während der ersten 2 Jahre nach Randomisierung.

Der Vergleich dieser beiden Subgruppen ergibt eine konsistente und klinisch relevante Risikoerhöhung in der Subgruppe „neu diagnostizierter Diabetes nach 2 Jahren“ innerhalb von drei Jahren mittlerer Nachbeobachtungszeit. Für den kombinierten koronaren Endpunkt („combined coronary heart disease (CHD), defined as CHD death, non-fatal myocardial infarction, coronary revascularization or hospitalized angina“) ist diese Risikoerhöhung sogar formal statistisch signifikant.

Vergleich der ALLHAT-Kollektive „neu diagnostizierter Diabetes nach 2 Jahren“ (n = 534) vs. „kein neu diagnostizierter Diabetes nach 2 Jahren“ (n = 6082) hinsichtlich des Auftretens nachfolgender kardiovaskulärer Ereignisse	
ALLHAT-Endpunkt	Hazard ratio (95% KI) bei mittlerer Beobachtungszeit von 3 Jahren
Gesamtmortalität	1.31 (0.95 – 1.81)
End Stage Renal Disease	2.86 (0.97 – 8.39)
Kombinierter koronarer Endpunkt	1.64 (1.15 – 2.33)
Insult	1.61 (0.92 – 2.84)
Herzinsuffizienz	1.37 (0.84 – 2.24)
Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt	1.04 (0.80 – 1.35)

Nach Barzilay et al. (2006), Abbildung 3

Die geschätzte Risikoerhöhung beträgt demzufolge für Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz über 30%, für Insult und den kombinierten koronaren Endpunkt (CHD) über 60%. Das Risiko einer terminalen Nierenerkrankung ist in der Subgruppe „neu diagnostizierter Diabetes nach 2 Jahren“ sogar um das 2,8-fache erhöht. Lediglich für den relativ unspezifischen „weichen“ kombinierten kardiovaskulären Endpunkt (combined cardiovascular disease, CCVD) wurde keine Risikoerhöhung beobachtet.

Die zitierten Auswertungen der ALLHAT-Autoren sind Post-hoc-Analysen und werden auch nicht durch Randomisierung gestützt. Deshalb haben formale Signifikanzbetrachtungen für die Evidenzbewertung wenig Bedeutung. Stattdessen muss die Gesamtheit und Konsistenz der Evidenz bewertet werden.

**Die Aussage, dass Patienten mit einer Diabetesmanifestation speziell unter Diuretikatherapie kein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko haben, ist ebenfalls nicht sachgerecht**

Diese Aussage des Vorberichts 2.0 stützt sich auf nicht sachgerechte bzw. methodisch unangemessene Bewertungen der entsprechenden Publikationen von ALLHAT, INSIGHT, SHEP und VALUE (siehe Vorbericht 2.0, Seite 220-222). Die Kritikpunkte an der entsprechenden Argumentation des Vorberichts 2.0 wurden bereits in der Stellungnahme von Boeh-

ringer Ingelheim zum Vorbericht 1.0 dargestellt und seien im Folgenden noch einmal kurz skizziert.

1) Kritik der ALLHAT-Bewertung des Vorberichts 2.0 hinsichtlich Prognose von Diabetesmanifestation unter Diuretikatherapie (Seite 221f.)

Der schon oben zitierten Abbildung 3 der Barzilay-Arbeit ist ebenfalls zu entnehmen, dass die erwähnten relevanten Risikoerhöhungen von Diabetesmanifestationen unabhängig von der Behandlungsgruppe sind, da die p-Werte zu den statistischen Interaktionstests vollständig in der Größenordnung von  $p=0.2$  und höher liegen. Auch die einzelnen Schätzwerte für den Hazard der Diabetesmanifestation innerhalb der Behandlungsgruppen zeigen kein einheitliches Pattern über die sechs ALLHAT-Endpunkte hinweg.

Zusammengenommen ist dies ein weiterer Beleg für die inhärente Bedeutung von Diabetesmanifestationen als Risikofaktor unabhängig von der zugrunde liegenden antihypertensiven Therapie. Insbesondere zeigt die Arbeit von Barzilay et al. (2006), dass Diabetesmanifestationen unter Diuretika die gleiche prognostische Relevanz wie unter einer anderen antihypertensiven Therapie haben.

2) Kritik der VALUE-Bewertung im Vorbericht 2.0 hinsichtlich Prognose von Diabetesmanifestation unter Diuretikatherapie auf Seite 220f.

Hier vergleicht das IQWiG die Prognose der Subgruppe mit Diabetes bei Studienbeginn gegenüber der Subgruppe der Patienten mit Diabetesmanifestation im Studienverlauf. Der angemessene Vergleich zur eigentlichen Fragestellung – wie oben beschrieben – schließt die Diabetiker bei Studienbeginn aus. Die erhöhte Mortalität der Diabetespatienten wird in der Publikation von den Autoren (Aksnes et al. 2007) selbst erklärt:

*„All-cause and cardiac mortality in the patients with new-onset diabetes were lower than in the patients without diabetes. This is because of the data collection, as deaths in the new-onset diabetes group could only occur after the time of the diabetes diagnosis, but in the other 2 groups (baseline diabetes and never diabetes), deaths could be counted throughout the trial.“*

3) Grundsätzlich gilt bei diesen Publikationen, dass es sich um Post-hoc-Analysen handelt und dass diese auch nicht durch Randomisierung gestützt werden. Deshalb haben Dichotomisierungen anhand von formalen Signifikanzbetrachtungen für die Evidenzbewertung wenig Bedeutung. Stattdessen muss die Gesamtheit, Konsistenz, Relevanz und statistische Stärke der Evidenz bewertet werden.

### **Die Vorschläge des Vorberichts 2.0 zur Behandlung von Diabetesmanifestationen unter Diuretikatherapie sind nicht durch klinische Studien belegt**

Der Vorbericht 2.0 kommt auf Seite 223 zu folgender Feststellung im Hinblick auf die Reversibilität einer möglichen Diabetesmanifestation unter Diuretika: *„Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine antihypertensive Thiazid- oder Chlorthalidontherapie zu einem Anstieg des Blutzuckers und konsekutiv zu einer höheren Diabetesinzidenz führen kann. Dieser Anstieg ist durch das Absetzen des Medikamentes reversibel und kann durch eine niedrige Dosierung, Kaliumsubstitution bzw. eine Kombinationstherapie mit einem kaliumsparenden Diuretikum (z. B. Amilorid oder Triamteren) reduziert werden.“*

Durch das Absetzen der Diuretika ist der Anstieg der Blutzuckerwerte zwar reversibel, jedoch ist eine solche Therapieumstellung auf andere Antihypertensiva im Versorgungsalltag mit möglichen Risiken verbunden.

Insgesamt liegt zu allen drei Vorschlägen des IQWiG keine RCT-Evidenz vor, die eine Reversibilität einer durch Diuretika induzierten Diabetesmanifestation und der damit verbundenen ungünstigen Prognose belegt.

### **Im Vorbericht 2.0 fehlt eine Metaanalyse zum Endpunkt Diabetesmanifestationen**

Die im Vorbericht 2.0 fehlende Metaanalyse zum Endpunkt Diabetes begründet das IQWiG damit, dass sich die Diagnosedefinitionen über die Jahre verändert hätten. Die Problematik sich ändernder Studienbedingungen ist genereller Natur. Diese betrifft sämtliche Endpunktdefinitionen in klinischen Studien sowie in noch stärkerem Maße die Basistherapie von Studienkollektiven. Mit dieser vom IQWiG angeführten Argumentation ließe sich die Nichtdurchführbarkeit fast jeder Metaanalyse aufgrund unterschiedlicher Zeitabschnitte oder unterschiedlicher Lokationen der Einzelstudien begründen. Der Vorteil von RCTs liegt aber gerade in deren interner Validität beim Schätzen des relativen Behandlungsvergleichs. Daraus lässt sich ableiten, dass Unterschiede in den absoluten Risiken nur von sekundärer Bedeutung für die Validität von Metaanalysen sind.

### **Die Bewertung der Relevanz des Endpunkts Diabetesmanifestation ist nicht sachgerecht**

Bei der Bewertung des Endpunkts Diabetesmanifestationen muss zwischen den älteren, komorbiden Patientenkollektiven der Endpunktstudien des Vorberichts 2.0 und den Gesamtkollektiv der Patienten im Versorgungsalltag unterschieden werden. Bei jüngeren Patienten hat das Auftreten von Diabetes eine andere Gewichtung als bei älteren, komorbiden Patien-

ten, da sich das Risiko von diabetesinduzierten, makro-kardiovaskulären Ereignissen erst langsam entwickelt. Bei älteren, komorbiden Patienten relativiert sich dieses spezielle Risiko gegenüber anderen durch Bluthochdruck induzierten Risiken. Aus diesem Grund unterscheidet auch das NICE seine Empfehlungen zur antihypertensiven Therapie für jüngere und ältere Patienten.

### **3.2. Einschlusskriterium E2: Eskalationsschema**

Das IQWiG begründet die Forderung nach einem identischen Eskalationsschema mit dem Prinzip Designfairness (siehe Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0) sowie mit der Fokussierung von A05-09 auf den Vergleich von Initialtherapien – unabhängig von Nutzenaspekten, die durch das Eskalationsschema zustande kommen (siehe Berichtsplan 2.0, Abschnitt 4.1.2.: *„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.“*)

Dieser Standpunkt wird im Folgenden von Boehringer Ingelheim kritisiert:

**Die einschränkende Bedeutung eines identischen Eskalationsschemas muss bei den Studienbewertungen und damit bei dem gesamten Fazit des Vorberichts für den Nutzenvergleich von Initialtherapien angemessen berücksichtigt werden**

Bei der Bewertung von Studienergebnissen wird der Bezug zu den vorgegebenen Eskalationsschemata im Vorbericht 2.0 nicht beachtet. Dies führt zu verzerrenden Nutzenbewertungen und zu nicht evidenzbasierten Ausführungen zur Wirksamkeit der Initialtherapien.

Basis valider RCT-Aussagen ist der Intention-To-Treat-Ansatz, d.h. der randomisierte Vergleich verschiedener Behandlungsstrategien. Deshalb müssen sich bei einer RCT mit Eskalationstherapien als integraler Teil des Studiendesigns sämtliche Auswertungen und Aussagen zunächst einmal auf diese Eskalationstherapie beziehen. Bei der Vorgabe einer Eskalationstherapie durch das Studiendesign sind allgemeingültige Aussagen zum Vergleich der Initialtherapien aus methodischen Gründen nicht ableitbar.

Als ein Beispiel für diesen methodischen Fehler sei genannt: S. 228: *„Im Vergleich [von ACE, Einf. d. Verf.] mit Diuretika liegt ein Hinweis darauf vor, dass die Diuretika einen Zusatznutzen bezüglich des Herzinsuffizienzrisikos haben.“*

Diese IQWiG-Bewertung beruht ausschließlich auf Resultaten von ALLHAT, gilt also auch nur für die in ALLHAT verglichenen Behandlungsstrategien. Also muss eine evidenzbasierte Bewertung diese Information beinhalten, z.B. : „Beim Therapieziel Herzinsuffizienz gibt es – basierend auf der ALLHAT-Studie – einen Hinweis auf einen Patientennutzen des Therapie-schemas Diuretika kombiniert mit Beta-Blocker und Clonidin, Reserpin und Hydralazin gegenüber dem Therapieschema ACE-Hemmer kombiniert mit Beta-Blocker und Clonidin, Reserpin und Hydralazin.“

Als ein weiteres Beispiel dieses Fehlers sei die Aussage auf S. 167 zitiert, dass *„im Vergleich mit den ACE-Hemmern [...] Diuretika eine zwar geringe, aber statistisch signifikant stärkere blutdrucksenkende Wirkung“* zeigen. Auch diese IQWiG-Aussage ist in dieser Allgemeinheit nicht evidenzbasiert, da sie eben nur für das in ALLHAT betrachtete Therapie-schema gilt.

**Das elementare Kriterium „Designfairness“ muss bei der Studienbewertung berücksichtigt werden. Gerade ein identisches Eskalationsschema kann zu verzerrenden Benachteiligungen einer initialen Wirkstoffgruppe führen. So führt zum Beispiel der Vergleich einer Initialtherapie von Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-(RAAS)-Inhibitoren mit Initialtherapien aus der Klasse der Diuretika oder Kalziumantagonisten unter einem identischen Eskalations-schema zu verzerrenden und nicht praxisrelevanten Ergebnissen (s. ALLHAT)**

Das Kriterium „Fairness des Designs“ wird im Vorbericht 2.0 bei Studien mit vorgegebenem Eskalationsschema nicht beachtet. „Fairness des Designs“ verlangt insbesondere, dass keine randomisierte Initialtherapie durch das Eskalationsschema benachteiligt wird.

Wenn, wie in A05-09, gleiche Eskalationschemata gefordert werden, so muss dieses Eskalationsschema für alle Initialtherapien gleichermaßen therapeutisch sinnvoll sein, denn sonst wird gerade durch die Forderung eines identischen Eskalationschemas der faire Vergleich der Behandlungsstrategien verhindert. Dies führt zu einer systematischen Verzerrung des Vergleichs der Initialtherapien.

Speziell das ALLHAT-Eskalationschema (Beta-Blocker, Reserpin, Clonidin und Hydralazin) führt zu einer Benachteiligung (systematischen Verzerrung) des ACE-Hemmer-Behandlungsarms beim Vergleich mit den anderen Behandlungsarmen. Darüber hinaus ist das ALLHAT-Eskalationschema bei einer ACE-Hemmer-Initialbehandlung nicht Teil der thera-

peutischen Empfehlungen der Fachgesellschaften und damit nicht auf den Versorgungsalltag von Hypertoniepatienten in Deutschland übertragbar.

Dies alles ist in Fachkreisen bekannt und wird von den ALLHAT-Autoren eingeräumt: „... *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*“ (ALLHAT 2002; Abschnitt Comment).

**Bei antihypertensiven Therapien kann eine vergleichende Nutzenbewertung von Initialtherapien nur im Kontext der Eskalationsschemata durchgeführt werden. Dabei ist der Ausschluss von Studien mit randomisierter Zuordnung zu unterschiedlichen Behandlungsstrategien methodisch nicht berechtigt**

Sämtliche neueren Mortalitäts- und Morbiditätsstudien in essentieller Hypertonie beinhalten aufgrund von ethisch-therapeutischen Anforderungen die Möglichkeit zur Therapieeskalation. Gerade bei Studien mit verblindeter Initialtherapie und offener Eskalationstherapie kommt es hierbei darauf an, dass die vorgesehene Eskalationstherapie keine Initialtherapie benachteiligt, indem zum Beispiel die vorgesehene Eskalationstherapie synergistisch bezogen auf die eine und nicht-synergistisch bezogen auf die andere Initialtherapie ist.

Als Beispiel für designinduzierte Verzerrungen seien wiederum die ALLHAT-Autoren selbst zitiert:

*„The choice of available step 2 or step 3 agents in ALLHAT may have contributed to the poorer BP control in the ACE inhibitor group, especially in the black subgroup. Beta-Blockers (followed by clonidine) were the most frequently prescribed add-on agents in all treatment groups. ACE inhibitors and beta-blockers are both less effective in lowering BP in blacks in the absence of a diuretic (or CCB), and the combination of a sympatholytic and RAS inhibitor may be less effective than the combination of either class with an agent not affecting the RAS.*

*Since ACE inhibitors, CCBs, and thiazide-type diuretics were being compared as first-line agents, unless a specific clinical indication (including uncontrolled BP) developed, participants randomized to receive ACE inhibitors who required multiple antihypertensive agents to control BP could not receive either diuretics or CCBs. These antihypertensive agents have been shown to be the most effective add-on agents for reducing BP in blacks with hypertension when combined with ACE inhibitors“ (Wright et al. 2005).*

Für Wirkstoffklassen mit unterschiedlichen, therapeutisch sinnvollen Eskalationstherapien bedeutet dies, dass ein fairer Vergleich nur in Studien mit randomisierter Zuordnung zu eben diesen unterschiedlichen Eskalationsstrategien möglich ist. Genau dieser Studientyp wird aber durch die IQWiG-Forderung nach gleichem Eskalationsschema ausgeschlossen. Dies führt zu einer potentiell verzerrenden und nicht im Versorgungsalltag anwendbaren Empfehlung zur Wahl von Initialtherapien.

Die "Guidelines for the management of arterial hypertension" von 2007 (Mancia et al. 2007) empfehlen folgende Wirkstoffkombinationen:

*"The following two-drug combinations have been found to be effective and well tolerated, and have been favourably used in randomized efficacy trials. They are indicated with a continuous thick line in the diagram of Figure 4*

*Thiazide diuretic and ACE inhibitor*

*Thiazide diuretic and Angiotensin receptor antagonist*

*Calcium antagonist and ACE inhibitor*

*Calcium antagonist and Angiotensin receptor antagonist*

*Calcium antagonist and thiazide diuretic*

*β-blocker and calcium antagonist (dihydropiridine)*

*The combination of a thiazide diuretic and a β-blocker is also a time honoured combination which has been used successfully in many placebo and actively controlled trials, but evidence is now available that these drugs have dysmetabolic effects which may be even more pronounced when they are administered together."*

Als Spezialfall für relevante Studien mit unterschiedlichen Eskalationschemata gibt es sogar Studien mit per Design nicht eindeutig vorgegebener Initialtherapie in der Kontrollgruppe. Beispiele sind CONVINCe, NORDIL, CAPP und STOP-2. In diesen Studien konnte für Patienten der Kontrollgruppe als Initialtherapie immer zwischen Diuretikum und Beta-Blocker gewählt werden. Man beachte hierbei, dass diese per Design mögliche Auswahl zwischen Diuretikum und Beta-Blocker als Initialtherapie in der Kontrollgruppe methodisch einen Vorteil für die Kontrollgruppe bedeutet, wenn man davon ausgeht, dass die Therapiewahl des behandelnden Arztes eine bessere Entscheidung darstellt als eine randomisierte Zuordnung zu Beta-Blocker oder Diuretikum.

### **3.3. Methodischer Umgang mit dem Thema Nicht-Schwarze vs. Schwarze bei der Nutzenbewertung von RAAS-Inhibitoren gegenüber anderen Wirkstoffklassen**

Zu diesem Thema gibt es umfangreiches Material aus fast allen Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0. Weiterhin verweisen wir auf die detaillierten Ausführungen von Boehringer Ingelheim in der Stellungnahme zum Berichtsplan 2.0. Im Folgenden kritisiert Boehringer Ingelheim speziell die Methodik und Ergebnisse des Vorberichts 2.0, Abschnitt 5.5.4 Ethnische Zugehörigkeit.

#### **Die Subsumierung des Themas Schwarze vs. Nicht-Schwarze als Subgruppenbetrachtung im Vorbericht 2.0 lässt außer Acht, dass der Anteil von Schwarzen im deutschen Versorgungsalltag unter 1% liegt**

Die Fokussierung bei den Berichtsaussagen muss also auf der Population der Nicht-Schwarzen liegen. Die Frage ist – anders als bei anderen demographischen Subgruppen wie Alter und Geschlecht – beim Thema Schwarze vs. Nicht-Schwarze demzufolge also, ob sich Ergebnisse in einem Studienkollektiv mit einem hohen Anteil an Schwarzen für die vergleichende Nutzenbewertung von RAAS-Inhibitoren auf den deutschen Versorgungsalltag übertragen lassen.

#### **Die allgemeine methodische Vorgehensweise im Vorbericht 2.0 beim Thema Schwarze vs. Nicht-Schwarze beachtet nicht die a-priori-Evidenz für einen bestehenden klinisch relevanten Unterschied unter RAAS-Inhibitoren bei der vergleichenden Nutzenbewertung**

Weiterhin widerspricht es internationalen Standards der Statistik, die (exploratorische) Untersuchung der Homogenität von Effekten über Subgruppen hinweg auf die Signifikanzbetrachtung des p-Werts für den statistischen Interaktionstest für Behandlungseffekt\*Subgruppe zu reduzieren. Denn statistische Tests auf Interaktion sind zunächst einmal grundsätzlich weniger trennscharf als Tests auf Haupteffekte. Weiterhin haben solche Interaktionstests eine unterschiedliche Trennschärfe je nach Variabilität des Endpunkts, gewählter Metrik und auch dem gewählten statistischem Modell.

Internationaler Statistik-Standard bei Subgruppenbetrachtungen ist demgegenüber, neben der deskriptiven Darstellung der Interaktion vielmehr die Stärke der a-priori-Evidenz für das Vorhandensein einer Interaktion und die medizinische Fragestellung zur Interaktion als wei-

tere zentrale Aspekt der Bewertung zu beachten (siehe ICH-E9 [2000], Abschnitt 5.7 sowie EMEA [2003]. Abschnitt 3.4).

### **3.4. Einschlusskriterium E1 (Bluthochdruck) bei diabetischer Hypertonie**

**Das formale Festhalten am Bluthochdruck-Einschlusskriterium auch im Falle von essentieller Hypertonie mit Risikofaktor Diabetes führt im Vorbericht 2.0 zum nicht berechtigtem Ausschluss relevanter Studien**

Das IQWiG schließt RCTs mit Bluthochdruck-Einschlusskriterium für diabetische Hypertoniker von  $> 135$  mm Hg (statt  $\geq 140$  mm Hg) aus. Internationale Leitlinien geben für Risikopatienten wie z.B. Diabetiker einen niedrigeren Blutdruckwert als 140/90 als Bluthochdruckdiagnosekriterium vor. Deshalb gelten auch in vielen Studien mit hypertonen Diabetikern Einschlusskriterien für Blutdruck unter 140/90.

Zudem stellt der Einschluss von diabetischen Hypertonikern mit dem Grenzwert  $> 135$  mm Hg statt  $\geq 140$  mm Hg einen eher konservativen Ansatz für die Evaluation des Zusatznutzen dar. Dies bedeutet, dass Head-to-Head-RCTs von antihypertensiven Wirkstoffen bei Einschluss auch von diabetischen Hypertonikern mit Baseline-Blutdruckwerten zwischen 135 und 140 mm Hg potentiell weniger sensitiv sind bezogen auf die über die Blutdrucksenkung vermittelten Effekte. D.h. ein in einer Stichprobe aus diabetischen Hypertonikern mit  $> 135$  mm Hg beobachteter, relativer Zusatznutzen unterschätzt den wahren Zusatznutzen in einer Population mit  $\geq 140$  mm Hg und spiegelt damit eine eher konservative Betrachtungsweise wider.

### **3.5. Anmerkungen zu non-RCT-Evidenz, Adhärenz und unerwünschten Arzneimittelwirkungen**

Entsprechend des Berichtsplanes 2.0 werden ausschließlich RCTs im Vorbericht 2.0 berücksichtigt. Boehringer Ingelheim hatte dies schon in seinen Stellungnahmen zu den Berichtsplänen 1.0 und 2.0 sowie zum Vorbericht 1.0 kritisiert.

Für die Beurteilung von unerwünschten Arzneimittelwirkungen ist das ausschließliche Heranziehen von Publikationen zu RCTs nicht ausreichend. Dies hat das IQWiG im Rahmen von anderen Projekten bereits anerkannt. Bei der Anhörung zum Berichtsplan für die Bewertung der Antidepressiva (SNRI, A05-20A) am 27.11.2007 beim IQWiG in Köln wurde ein solches Vorgehen kritisiert. Das IQWiG hat bei der Anhörung richtig gestellt, dass zur Beurteilung der Nebenwirkungen nicht nur Publikationen, sondern auch Original-Studienberichte und weitere

Informationsquellen (z.B. solche der Zulassungsbehörden) herangezogen werden sollen. Dies wurde bei Erstellung des Vorberichts 2.0 nicht bzw. nicht ausreichend umgesetzt.

Die Adhärenz bzw. die Compliance ist weiterhin kein Parameter im aktuellen Vorbericht 2.0. Boehringer Ingelheim hat in seinen Stellungnahmen zu den Berichtsplänen und zum Vorbericht 1.0 dafür plädiert, Studien zum Thema Compliance mit aufzunehmen. Die Adhärenz korreliert mit harten Endpunkten, wie Studien in den Indikationen Hypertonie (Nelson et al. 2006, Chiuve et al. 2006), Diabetes (Ho et al. 2006), Herzinsuffizienz (Granger et al. 2005) und Myokardinfarkt (Gallagher et al. 1993) zeigen. Ihre Nichtbetrachtung innerhalb einer Nutzenbewertung, auch wenn keine RCTs dazu vorliegen, ist daher nicht nachvollziehbar.

Gerade weil randomisierte Langzeitstudien speziell für junge Hypertoniker ohne Komorbiditäten und ohne Vorbehandlung fehlen, müssen insbesondere zur Compliance auch Non-RCTs betrachtet werden. Für die genannten Patientengruppen bedeuten Hinweise auf gute Compliance einen potentiellen Zusatznutzen.

### **3.6. Anmerkungen zur Relevanz des Therapieziels Blutdrucksenkung**

Das IQWiG erkennt den Blutdruck als patientenrelevanten Endpunkt nicht an (S. 1). Die Begründung hierfür ist nach geltenden EbM-Kriterien nicht ausreichend belegt.

Hinsichtlich der Beurteilung der Blutdruckrelevanz geht das NICE deutlich differenzierter als das IQWiG vor und kommt zu dem Schluss, dass insbesondere für jüngere Patienten Studien mit Blutdruck als Zielparameter herangezogen werden müssen. Für jüngere Hypertoniker, nicht-komorbide Hypertoniker und auch für nicht vorbehandelte Hypertoniker gibt es nicht genügend Evidenz aus Outcome-Studien, um Aussagen über den Zusatznutzen verschiedener Wirkstoffe bzw. Wirkstoffklassen zu treffen.

### **3.7. Berücksichtigung der Blutdrucksenkung bei der Interpretation der Ergebnisse**

Im Fazit wird im Gegensatz zur auf S. 16 beschriebenen Methodik bei der Angabe bzw. Interpretation der Studienergebnisse vom IQWiG nicht die Frage berücksichtigt, ob die Ergebnisse auf unterschiedlichen Blutdruck in den Studien zurückzuführen sein könnten.

So wird z.B. bei der Interpretation der VALUE-Studie die nachhaltig stärkere Blutdrucksenkung unter Amlodipin im Vergleich zu Valsartan nicht berücksichtigt. Dieser Unterschied stellt eine potentielle Erklärung für die niedrigere Rate an Myokardinfarkten unter Amlodipin dar. Da der Vorbericht 2.0 eine Korrelation des Myokardinfarkts mit der erfolgten Blutdrucksenkung beschreibt, kann das Ergebnis der VALUE-Studie aufgrund der unterschiedlichen Blutdrucksenkung daher nicht auf alle Angiotensin-II-Antagonisten und damit den Versorgungsalltag extrapoliert werden. Vielmehr ist mit Bezugnahme auf VALUE und ALLHAT die Bedeutung der adäquaten Blutdrucksenkung speziell für die Senkung des Schlaganfallrisikos hervorzuheben.

### **3.8. Anmerkungen zur Relevanz der Unterscheidung von Ersteinstellung versus Therapieumstellung**

Im Vorbericht 2.0 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 hingegen erst untersucht werden, ob z. B. die Studien zur Therapieumstellung auch eine Aussage zur therapeutischen Ersteinstellung zulassen und umgekehrt.

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.

### **3.9. Anmerkungen zum Patientenkollektiv des Vorberichts 2.0 versus dem Patientenkollektiv im deutschen Versorgungsalltag**

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

### **3.10. Anmerkungen zum Einfluss der Vorbehandlung bei Studienbeginn und zum zeitlichen Verlauf der gefundenen Behandlungsunterschiede**

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 2.0 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 Fragestellungen:

1. Es ist zu klären, welcher Anteil mit Diuretika zuvor gut eingestellte Patienten in die Studie eingeschlossen wurden. Eine Vorbehandlung mit Diuretika könnte zur Folge haben, dass die Sicherheits- und Wirksamkeitsergebnisse zumindest initial zu Gunsten der mit Diuretika behandelten Patientengruppe beeinflusst sind.
2. Es ist zu klären, ob die Gesamtergebnisse zur Therapieumstellung homogen sind über Vorbehandlungen mit verschiedenen antihypertensiven Wirkstoffgruppen.

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 eine signifikante Interaktion zwischen Lisinopril und Chlorthalidon beim zeitlichen Auftreten von Herzinsuffizienz berichtet (ALLHAT 2002). D.h. die gefundenen Unterschiede im ALLHAT-Gesamtkollektiv sind über die Zeit hinweg für Lisinopril versus Chlorthalidon signifikant unterschiedlich. Beispielsweise ergibt sich nach dem ersten Jahr sogar ein leichter numerischer Vorteil für die Lisinopril-Gruppe (vgl. Figure 3, Davis et al. 2006).

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

### **3.11. Anmerkungen zur Nutzen-Risiko-Bewertung**

Für die Beurteilung von Nebenwirkungen und deren Häufigkeiten sind Publikationen zu den im Vorbericht 2.0 gewählten Studien alleine nicht ausreichend. 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 gesetzlich vorgeschriebenen amtlichen Fachinformationen, die den jeweils aktuellen Zulassungsstatus und den jeweils aktuellen medizinisch-wissenschaftlichen Erkenntnisstand widerspiegeln. So ist beispielsweise nicht nachvollziehbar, dass der Vorbericht 2.0 Studien mit weniger als 1000 Patientenjahren pro Gruppe aus der Bewertung ausschließt und placebokontrollierte Studien als Hauptquelle für Sicherheitsdaten und epidemiologische Quellen unberücksichtigt lässt.

### **3.12. 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. Die einzuschließenden Metaanalysen sind unter 1.3. aufgeführt.

### **3.13. 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 ebenso die transitorischen ischämischen Attacken (TIA) gezählt werden. Die Einschlusskriterien für die Bewertung sind zu erweitern und in der Folge sind Endorganstudien in den Vorbericht 2.0 aufzunehmen.

### **3.14. Fehlender Nachweis der Übertragbarkeit auf Deutschland**

Im Vergleich zum Vorbericht 1.0 hat das IQWiG im vorliegenden Vorbericht 2.0 die Ergebnisse der ALLHAT-Studie nach Subgruppen Schwarze versus Nicht-Schwarze analysiert. Um eine Übertragbarkeit der Ergebnisse auf Deutschland zu gewährleisten, dürfen nur die Er-

gebnisse für die Gruppe der Nicht-Schwarzen im Fazit Berücksichtigung finden, da diese wie oben dargelegt zu 99 % dem deutschen Patientenkollektiv entspricht.

Für die AASK-Studie (ausschließlich Afroamerikaner) und die JMIC-B-Studie (ausschließlich Japaner), sind geeignete Nachweise zu erbringen, dass die Ergebnisse dieser Studien auf die deutsche Bevölkerung übertragbar sind.

### **3.15. Unerwünschte Ereignisse**

Auf S. 202 wird beschrieben, dass sich in „*der Zusammenschau der berichteten Ergebnisse [...] sich generell eine mangelhafte Datenlage hinsichtlich der Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse, schwerer unerwünschter sowie therapieassoziierter Ereignisse [zeigte, Einf. d. Verf.]. Bei der Gegenüberstellung von Nutzen oder Schaden der untersuchten Wirkstoffgruppen waren lediglich bereits bekannte Nebenwirkungen zusammenfassbar. Für keine der untersuchten Wirkstoffsubstanzen lässt sich daraus ein klarer statistischer Vorteil hinsichtlich eines vorteilhafteren Nebenwirkungsprofils ableiten. Überwiegend handelte es sich um reversible unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen.*“

Dies ist angesichts der im Berichtsplan 2.0 niedergelegten Einschlusskriterien und der daraus resultierenden Studienauswahl des Vorberichts 2.0 ein vorhersehbares Ergebnis. Durch die Nichtberücksichtigung placebokontrollierter Studien bleiben unerwünschten Ereignisse bei Anwendung einer antihypertensiven Therapie als Monotherapie unberücksichtigt. So bleibt unerwähnt, dass die Angiotensin-II-Antagonisten ein mit Placebo vergleichbares Nebenwirkungsprofil besitzen (vgl. Fachinformation Micardis, 2007: „*Insgesamt war in placebokontrollierten Studien die Inzidenz von Nebenwirkungen, die für Telmisartan (41,4 %) berichtet wurden, im Allgemeinen vergleichbar zu Placebo (43,9 %)*“). Auch hätte bezüglich der unerwünschten Ereignisse eine Nachfrage bei den Autoren erfolgen müssen. Inwieweit diese erfolgte, geht aus dem vorliegenden Vorbericht 2.0 nicht hervor.

Wie bereits in der Stellungnahme zum Vorbericht 1.0 kommentiert, sind aufgrund der unterschiedlichen Darstellung der unerwünschten Arzneimittelwirkungen in den verschiedenen Publikationen diese Daten nicht allein aus den in die Nutzenbewertung einbezogenen Studien synthetisierbar. Ebenso wie im Vorbericht 1.0 ist im Vorbericht 2.0 die zusammenfassende Darstellung bezüglich der unerwünschten Arzneimittelwirkungen 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, z.B. den statistisch signifikanten Unterschied bezüglich peripherer Ödeme von 33% unter Amlodipin versus 15% unter Valsartan (S. 160, Tabelle 22) auf eine Stufe zu stellen mit Unterschieden, die sich in der Größenordnung von ein bis zwei Absolutprozent bei einer einstelligen Inzidenz bewegen.

Zuverlässige Quelle für sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen sind wie bereits dargelegt die amtlichen Fachinformationen der Arzneimittel, die die Evidenz auch aus placebo-kontrollierten Studien, Beobachtungs- und Fall-Kontroll-Studien sowie den Spontanmeldungen zusammenführen.

### **3.16. Anmerkungen zum Fazit des Vorberichts 2.0**

Auf S. 227 des Vorberichts 2.0 erfolgt die Schlussfolgerung, dass *„Diuretika [...] als einzige Wirkstoffgruppe bei der Reduktion der Hypertonie-Folgekomplikationen keiner anderen Wirkstoffgruppe unterlegen [sind; Einf. d. Verf.] und [...] in einzelnen Aspekten Vorteile gegenüber ACE-Hemmern und Kalziumantagonisten“* aufweisen. Diese Aussage ist nicht sachgerecht, da Diuretika bezüglich der Verträglichkeit, unerwünschten Ereignisse und Diabetes anderen Wirkstoffgruppen unterlegen sind.

Hinsichtlich der Herzinsuffizienz zeigt der Vorbericht 2.0 einen Vorteil der Diuretika lediglich gegenüber den Kalziumantagonisten, nicht jedoch gegenüber den ACE-Hemmern (wie auf S. 227f. beschrieben: *„Im Vergleich mit ACE-Hemmern liegt [für ACE-Hemmer, Einf. d. Verf.] ein Hinweis auf einen Zusatznutzen bezüglich des Herzinsuffizienzrisikos vor.“* Bzw. *„Im Vergleich mit Diuretika liegt [für ACE-Hemmer, Einf. d. Verf.] ein Hinweis darauf vor, dass die Diuretika einen Zusatznutzen bezüglich des Herzinsuffizienzrisikos haben“*). Näheres hierzu findet sich oben unter 2.1.2 zum Stichpunkt Herzinsuffizienz.

Des Weiteren besteht – wie bereits erläutert – kein Vorteil der Diuretika gegenüber den ACE-Hemmern im Hinblick auf die deutsche Versorgungssituation im Allgemeinen. Die Formulierung von S. 227 des Vorberichts 2.0 *„Darüber hinaus liegt gegenüber ACE-Hemmern ein Hinweis auf einen Zusatznutzen der Diuretika hinsichtlich des Insultrisikos bei der Gruppe der Schwarzen vor; bei der Gruppe der Nichtschwarzen zeigt sich dieser Hinweis nicht.“* sollte sich daher auch sinngemäß im Fazit widerspiegeln.

Das Fazit des Vorberichts 2.0, dass *„Diuretika in der Regel als Therapie der ersten Wahl im Sinne der Fragestellung des vorliegenden Berichts angesehen werden“* (S. 227) ist im Er-

gebnis nicht haltbar. Eine Übertragung der Ergebnisse der Diuretika versus ACE-Hemmer aus den ALLHAT-Studienergebnissen auf den deutschen Versorgungsalltag ist nicht möglich.

#### 4. Literaturverzeichnis

- Aksnes TA, Kjeldsen SE, et al. Impact of New-Onset Diabetes Mellitus on Cardiac Outcomes in the Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) Trial Population. *Hypertension* 2007;50(3):467-473.
- ALLHAT study group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288(23):2981-2997.
- Barzilay JI, Davis BR, 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(20):2191-2201.
- Boehringer Ingelheim International GmbH. Fachinformation (SPC) Micardis 40 mg Tabletten. 2007.
- Chiuve SE, McCullough ML, et al. Healthy lifestyle factors in the primary prevention of coronary heart disease among men: benefits among users and nonusers of lipid-lowering and antihypertensive medications. *Circ.* 2006;114(2):160-167.
- Davis BR, Piller LB, et al. Role of Diuretics in the Prevention of Heart Failure. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *Circ.* 2006;113(18):2201-2210.
- Elliott WJ, Plauschinat CA, et al. Persistence, adherence, and risk of discontinuation associated with commonly prescribed antihypertensive drug monotherapies. *Am J Board Fam Med.* 2007;20(1):72-80.
- EMA. Committee for proprietary medicinal products (CPMP). Points to Consider on adjustment for baseline covariates. URL:  
<http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/286399en.pdf> (16.10.2008).
- Gallagher EJ, Viscoli CM, Horwitz RI. The relationship of treatment adherence to the risk of death after myocardial infarction in women *JAMA.* 1993;270(6):742-744.
- Granger BB, Swedberg K, et al. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: doubleblind, randomized, controlled clinical trial. *Lancet.* 2005;366(9502):2005-11.
- Healey JS, Baranchuk A, et al. Prevention of Atrial Fibrillation With Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors and Angiotensin Receptor Blockers: A Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2005;45(11):1832-1839.

- Ho PM, Rumsfeld JS, et al. Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among diabetes mellitus. *Arch Intern Med.* 2006;166(17):1836-1841.
- ICH Steering Committee. International conference on harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Draft ICH consensus principle. Principles for clinical evaluation of new antihypertensive drugs. Signed as a Principle Document on 2 March 2000. URL: <http://www.fda.gov/cder/guidance/3774dft.pdf> (16.10.2008)
- IQWiG. Methoden. Version 3.0 vom 27.05.2008. URL: [http://www.iqwig.de/download/IQWiG\\_Methoden\\_Version\\_3\\_0.pdf](http://www.iqwig.de/download/IQWiG_Methoden_Version_3_0.pdf) (16.10.2008)
- IQWiG. Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie. Berichtsplan 2.0. 2007. URL: [http://www.iqwig.de/download/A05-09\\_Berichtsplan\\_Version\\_2\\_0\\_Antihypertensive\\_Wirkstoffgruppen\\_als\\_Therapie\\_der\\_ersten\\_Wahl.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-09_Berichtsplan_Version_2_0_Antihypertensive_Wirkstoffgruppen_als_Therapie_der_ersten_Wahl.pdf) (16.10.2008).
- IQWiG. Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan 1.0. 2007. URL: [http://www.iqwig.de/download/A05-09\\_Dokumentation\\_und\\_Wuerdigung\\_der\\_Stellungnahmen\\_zum\\_Berichtsplan\\_Version\\_1\\_0.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-09_Dokumentation_und_Wuerdigung_der_Stellungnahmen_zum_Berichtsplan_Version_1_0.pdf) (16.10.2008).
- IQWiG. Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie. Vorbericht 1.0. 2007 URL: [http://www.iqwig.de/download/A05-09\\_Vorbericht\\_Antihypertensive\\_Wirkstoffgruppen\\_als\\_Therapie\\_der\\_ersten\\_Wahl.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-09_Vorbericht_Antihypertensive_Wirkstoffgruppen_als_Therapie_der_ersten_Wahl.pdf) (16.10.2008).
- IQWiG. Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie. Vorbericht 2.0. 2008. URL: [http://www.iqwig.de/download/A05-09\\_Vorbericht\\_Version\\_2\\_Antihypertensive\\_Wirkstoffgruppen\\_als\\_Therapie\\_der\\_ersten\\_Wahl.pdf](http://www.iqwig.de/download/A05-09_Vorbericht_Version_2_Antihypertensive_Wirkstoffgruppen_als_Therapie_der_ersten_Wahl.pdf) (16.10.2008).
- Kjeldsen SE, Dahlöf B, et al. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002;288(12):1491-1498.
- Klingbeil AU, Schneider M, et al. A meta-analysis of the effects of treatment on left ventricular mass in essential hypertension. *Am J Med.* 2003;115(1):41-46.

- Lewis EJ, Hunsicker LG, 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(12):851-860.
- Lindholm LH, Ibsen H, et al. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002;20(9):1879-1886.
- Mancia G, De Backer G, et al. Guidelines for the management of arterial hypertension. The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2007;28(12):1462-1536.
- Nelson MR, Reid CM, et al. Self-reported adherence with medication and cardiovascular disease outcomes in the Second Australian National Blood Pressure Study (ANBP2). *MJA;* 2006;185(9):487-489.
- NICE. NICE clinical guideline 34. Hypertension. Management of hypertension in adults in primary care. June 2006. URL: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG034NICEguideline.pdf> (16.10.2008).
- Rothwell PM, Giles MF, et al. A simple score (ABCD) to identify individuals at high early risk of stroke after transient ischaemic attack. *Lancet.* 2005;366(9479):29-36
- Wright JT, Dunn JK, et al. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. *JAMA* 2005;293(13):1595-1608.

## **A 1.6 Bristol Myer Squibb GmbH & Co. KGaA**

### **Autoren:**

Boeck, Andrea, Dr.

Krekler, Michael, Dr.

Winterhalter, Bernd, Dr.

### **Adresse:**

Dr. Michael Krekler

Bristol Myer Squibb GmbH und Co. KGaA

Arnulfstraße 29

80636 München



Weber aus dem Lancet 2004 (29). Weber schloss in seiner Analyse durch Paarbildung die Geschwindigkeit der Blutdrucksenkung als Einflussfaktor aus und kam zu den in der Abbildung dargestellten Ergebnissen.

Die vom IQWiG zu Unrecht (siehe unten) ausgeschlossene IDNT Studie ergänzt diese Daten um weitere 1146 Patienten für den Vergleich Irbesartan vs. Amlodipin (HR 1,54; 95%KI 0,97-2,45; p=0,068).

Der Vorbericht gibt für die MOSES Studie an, dass die Gesamtrate der Myokardinfarkte nicht berichtet wurde. Es finden sich in der Publikation von Schrader (25) jedoch Angaben zur Häufigkeit eines akuten Koronarsyndroms: 39/206 in der Eprosartan Gruppe und 48/255 in der Nitrendipin Gruppe. Es fehlt jegliche Begründung, warum das IQWiG somit offensichtlich akute Koronarsyndrome in seiner Bewertung nicht berücksichtigt.

Eine im Januar 2008 publizierte Studie (CASE-J) zum Vergleich von Candesartan mit Amlodipin berichtete eine vergleichbare Inzidenz von Myokardinfarkten in den beiden Studienarmen (12,22): 17/2354 Ereignisse unter Candesartan, 18/2349 Ereignisse unter Amlodipin über ein Follow-up von 3,2 Jahren.

Eine zusammenfassende Betrachtung der 4 Studien hilft hier sicher weiter als die selektiv aus einer Studie (VALUE) gezogene Schlussfolgerungen, in der zudem Blutdruckdifferenzen nicht hinreichend beachtet werden.

#### **1.4 Umgang mit groben Mängeln**

Unter Punkt 4.3 des Vorberichts heißt es „Bei „groben Mängeln“ ist die Gesamtaussage der Studie in Frage zu stellen, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde.“

Es ist nicht nachvollziehbar, warum folgende Studien in die Bewertung einbezogen werden, obwohl „grobe Mängel“ festgestellt wurden: HAPPHY, MRC, MRC-TMH, VHAS, SHELL, UKPDS-39, JMIC-B. Die Studien HAPPHY und MRC werden darüber hinaus heute anders eingestuft als im Vorbericht in der Version 1. Dort hieß es noch: „Für 2 offene Studien (HAPPHY, MRC) fanden sich keine Informationen zur Verdeckung der Zuteilung, was im Allgemeinen ein relevanter Mangel ist. Die Strukturgleichheit der Gruppen wurde dennoch aufgrund der ausführlichen und zwischen den Gruppen vergleichbaren Angaben zu den Patientencharakteristika zu Studienbeginn als gegeben angesehen, sodass die fehlenden Informationen zur Zuteilungsverdeckung nicht zu einer Abwertung der Studien- und Publikationsqualität führten.“ Hier sind eine konsistente Bewertung und ein transparenter Umgang mit den aus solchen Studien zu gewinnenden Ergebnissen zwingend. Aufgrund der Tragweite der beschriebenen Mängel müssten alle 7 Studien von der Bewertung ausgeschlossen werden.

Insgesamt stellt sich die Frage warum das IQWiG die Studien überhaupt auf Mängel untersucht, wenn die Ergebnisse der Analysen in der weiteren Aufarbeitung der Daten nicht berücksichtigt werden.

## **2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien**

### **2.1 Ausschluss der Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) Studie**

Der Ausschluss der IDNT Studie ist nach wie vor unverständlich und ungerechtfertigt. Als Ausschlussgrund wird „keine Patienten mit dauerhafter Erhöhung der Blutdruckwerte wie unter 4.1.1 definiert ( $\geq 140/90$  mmHg oder eine antihypertensive Vorbehandlung)“ angegeben. Einschlusskriterium in die IDNT Studie war ein Blutdruck  $> 135/85$  oder eine antihypertensive Vorbehandlung. Tabelle 1 der Publikation von Lewis et al. 2001 (18) zeigt den mittleren Blutdruckwert der Patienten zu Beginn der Studie: Irbesartan 160/87, Amlodipin 159/87, Placebo 158/87 mmHg.

So gut wie alle Patienten in der IDNT Studie hatten eine antihypertensive Vorbehandlung aufgrund der deutlich erhöhten Blutdruckwerte. In einer Arbeit von Berl 2005 (4) wird angegeben, dass Patienten mit einem Blutdruck von  $> 120$  systolisch im Mittel 1,45 antihypertensive Medikamente, bei einem Blutdruck darunter im Mittel 0,98 Medikamente bekamen. Im Studienreport der IDNT Studie findet sich auf Seite 128 dass 45% der Patienten vor Beginn der Studie ACE-Hemmer erhielten. Auf Seite 138 wird ausgeführt, dass während der Screening Phase vor Randomisierung 41,0% Schleifendiuretika erhielten, 27,1% Betablocker, 26,3% Alpha/Betablocker, 22,2 Kalziumkanalblocker und 19,6% zentral wirksame Antihypertensiva. Daher ist die Studie fälschlicherweise von der Analyse ausgeschlossen worden. Der Vergleich von Irbesartan mit Amlodipin auf der Basis einer Nicht-RAAS Standardtherapie liefert Evidenz für die AT<sub>1</sub>-Blocker im Hinblick auf den primären Endpunkt der Studie (Verdopplung des Serumkreatinins, endgradige Nierenerkrankung und Tod). Diese Endpunkte werden im Berichtsplan in der Version 2 sowie im Vorbericht als patientenrelevant akzeptiert.

### **2.2 Ausschluss der ANBP-2 Studie**

Die ANBP-2 Studie wurde ausgeschlossen, da Diuretika als eine der Prüfinerventionen auch Bestandteil der antihypertensiven Therapie in der ACE-Hemmer-Gruppe waren (nach Aussagen der Autoren 24%). Die Festlegung einer Grenze von 5% im Vorbericht erscheint in diesem Kontext vollkommen willkürlich und wird nicht begründet. Es ist festzuhalten, dass dieses „Ausschlusskriterium“ dann auch für andere Studien gelten müsste. Es träfe dann auch für ALLHAT, MOSES, AASK zu. Im per protocol Ergebnis einer Studie erscheint es vollkommen unerheblich, ob die Überkreuzung a priori geplant oder im Studienverlauf aufgetreten ist. Gerade die nicht zu rechtfertigende Nichtberücksichtigung der ANBP-2 Studie ist für die vorliegende Nutzenbewertung in hohem Masse ergebnisrelevant. Würde sie korrekterweise berücksichtigt, so wären Diuretika den ACE Hemmern beim Endpunkt Herzinsuffizienz unterlegen.

### **2.3 Nichtberücksichtigung der ACCOMPLISH Studie**

In der ACCOMPLISH Studie (16) wurde die Kombination von Benazepril und Amlodipin mit der bisher üblichen Kombination Benazepril und Hydrochlorothiazid (HCT) verglichen (<http://clintrialresults.org/Slides/acoomplish%20draft%20for%20ACC.ppt>). Damit fand ein Vergleich von HCT mit Amlodipin auf der Basis der gemeinsamen Komedikation Benazepril statt. Primärer Endpunkt war die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, definiert als kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina und koronare Revaskularisierung. Über 11.000 Patienten mit einem Alter über 55 Jahren, einer antihypertensiven Vortherapie oder einem systolischen Blutdruck  $\geq 160$  mmHg und einer kardiovaskulären oder renalen Erkrankung bzw. einem Endorganschaden wurden mittels Randomisierung einem der beiden Studienarme zugeordnet. Begonnen wurde mit einer Dosierung von Benazepril 20 mg/Tag in Kombination mit Amlodipin 5 mg/Tag bzw. HCT 12,5 mg/Tag. Nach jeweils einem

Monat wurde die Dosierung angepasst, um einen Zielwert von < 140/90 mmHg zu erreichen. Trotz einer vergleichbaren Blutdruckkontrolle unter beiden Therapieoptionen, zeigte sich unter der Kombination von Benazepril und Amlodipin eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität um 20%. Die Schlussfolgerung hat direkte Implikationen für den Stellenwert der Diuretika vor allem im Vergleich zu den Calciumantagonisten.

#### **2.4 Ausschluss von weiteren Studien**

S. 217: „Im vorliegenden Bericht wurden keine Studien zum Vergleich Diuretika vs. Angiotensin-II-Antagonisten eingeschlossen.“ Auch der Vorwurf des IQWiG-Berichtes, dass es für den Vergleich von Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten mit den anderen Wirkstoffgruppen keine Studien gibt ist unzutreffend. Es gibt 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. (3), Lindholm et al. (19), Schoenberger et al. (24)). 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, sollten sie dennoch in der Diskussion erwähnt werden.

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

#### **3.1 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. Gerade für diese Patientengruppe stellt sich die Frage nach der optimalen Initialtherapie der arteriellen Hypertonie.

#### **3.2 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 (JMIC-B) durchgeführt wurden. Obwohl diese Studien natürlich global eine große medizinische 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.

In diesem Zusammenhang ist das Vorgehen des IQWiG bemerkenswert und die Anwendung der sich selbst gegebenen Methodik innerhalb des Instituts offensichtlich vollkommen inkongruent. Es muss hochgradig erstaunen, dass beim Hypertonievorbericht Studien mit Afroamerikanern und Japanern in die Bewertung einbezogen werden, während das gleiche Institut in der selben Woche einen Vorbericht publiziert (Clopidogrel + ASS bei ACS), bei dem die Übertragbarkeit der COMMIT Studie auf die hiesige Situation unter anderem mit der Feststellung in Frage gestellt wird, dass die Studie ausschließlich an chinesischen Patienten durchgeführt wurde (Vorbericht A04-01B, S. 145; Zeile 6). Hier drängt sich eindeutig der Eindruck einer Willkürlich-

keit auf. Dass vor allem die Unterschiede in der Evidenzlage für das Fazit des gesamten Berichts als relevant erachtet werden, entzieht sich jeder Rationale.

### 3.3 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 bedeutungsgleich nebeneinander gebraucht (S. 16, Tabelle 1), 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 138): *"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.

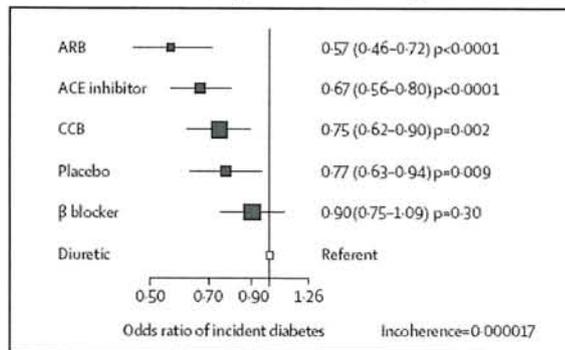
Darüber hinaus fällt eine methodische Ungleichbehandlung zwischen den Endpunkten Gesamtmortalität, Herzinsuffizienz u. a. auf der einen Seite im Vergleich zu den Endpunkten Nebenwirkungen, Therapietreue und Diabetesentwicklung auf der anderen Seite auf. Die Methodik zur Beantwortung dieser Endpunkte ist nicht suffizient, dazu adäquate Studiendesigns werden nicht berücksichtigt. Die entsprechende Oberbehörde (BfArM) fordert z.B. zu dieser Fragestellung unter anderem Placebo kontrollierte Studien.

### 3.4 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 (2) bezweifelt. Die Studie ist allerdings nicht geeignet, die an sie gerichtete Frage zu beantworten.

Kernergebnis der Arbeit ist: Es kam in ALLHAT zu einem Anstieg der Nüchtern glukose nach 2 Jahren Studiendauer und des

Neuauftritts 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 (RR 1,64; p=0,06) in der Gesamtstudie, in den einzelnen Behandlungsgruppen war dieser Unterschied aber nicht signifikant (weder für Chlortalidon [RR 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 (11). In dieser Arbeit (die nicht im Vorbericht berücksichtigt wird) wurde gezeigt, dass mit zunehmender Diabetesdauer (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 (6,7,15,27). 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.

Aktuell publizierte 30 Jahres Daten der UKPDS ergänzen diese Daten um einen vor allem mechanistischen Aspekt (13). Eine schlechtere Blutzuckereinstellung über Jahre führt auch später

noch zu Spätfolgen im Sinne eines „metabolischen Gedächtnisses“. Die Autoren schlussfolgern, dass eine normnahe Blutzuckereinstellung möglichst früh im Krankheitsverlauf erfolgen muss und nicht erst bei Vorliegen von Folgeschäden.

Unklar bleibt darüber hinaus, warum die Diabetesentwicklung nicht metaanalytisch dargestellt wurde. Auf S. 215 des Vorberichts V2 heißt es: „In der NICE-Leitlinie wurde die Diabetesmanifestation metaanalytisch dargestellt, die im vorliegenden Bericht deskriptiv dargestellt wurde. Auf Metaanalysen zur Diabetesmanifestation wurde im vorliegenden Bericht verzichtet, da nur für den Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten eine Metaanalyse möglich gewesen wäre, sich die Definition von Diabetes mellitus aber zwischen den Studien unterschied (ALLHAT-Studie:  $\geq 126$  mg/dl, INSIGHT-Studie:  $\geq 140$  mg/dl).“ Diese Aussage ist falsch und unverständlich. Insgesamt liegen zu dieser Frage mindestens 22 Studien vor (9), die die Inzidenz des Diabetes unter der Medikation untersucht haben. Dazu zählen Analysen zu AT<sub>1</sub>-Blockern in den Studien CHARM (23), LIFE (8), SCOPE (20) und VALUE (17). Entsprechend schlussfolgern die aktuellen ESC Leitlinien (21).

### **3.5 Begleiterkrankungen**

„Compelling indications“ wie sie von JNC VII formuliert wurden schränken die Auswahl von Antihypertensiva bei Patienten mit Hypertonie ein. So liegt es bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz nahe, Diuretika und/oder ACE-Hemmer für die Behandlung der Herzinsuffizienz einzusetzen. Ebenso erscheint es sinnvoll, Angiotensin Rezeptorblocker bei linksventrikulärer Hypertrophie einzusetzen, damit die nachgewiesene Reduktion der Schlaganfälle im Vergleich zum Betablocker bei dieser Patientengruppe erreicht werden kann. Der IQWiG nimmt sich dieser Thematik allerdings leider nicht an und fokussiert in der Identifikation des Mittels der ersten Wahl auf Hypertoniker ohne Begleiterkrankungen. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse in den Behandlungsalltag ist daher stark eingeschränkt. Für die Behandlung jüngerer Patienten sowie Patienten mit Begleiterkrankungen (compelling indications) werden im Bericht keine Evidenz basierten Empfehlungen abgegeben.

### **3.6 Methodik**

#### **3.6.1 Netzwerk Metaanalysen**

In den vorliegenden Bericht werden ausschließlich Studie eingeschlossen, die aktive Substanzen miteinander vergleichen. Plazebo kontrollierte Studien finden keine Berücksichtigung. Auf der anderen Seite wird bei den ab S. 223 des Vorberichts V2 vorgestellten Netzwerk Metaanalysen ebenfalls auf den Vergleich mit Plazebo verzichtet. Dieses Vorgehen ist nicht adäquat da Plazebo ein häufiger Komparator ist und damit Evidenz für indirekte Vergleiche über Plazebo verloren gehen. Ein konsistentes Vorgehen wäre hier sicher sinnvoll.

#### **3.6.2 Eskalationsschemata**

Ein Einschlusskriterium des Vorberichts sind vergleichbare Eskalationsschemata. Vergleichbare Eskalationsschemata führen aber in bestimmter Situation zu einer Bevorzugung bestimmter Therapiearme, in anderer Situation zu einer Benachteiligung. Es ist z.B. unbestritten, dass eine Kombinationstherapie eines ACE-Hemmers mit einem weiteren ACE-Hemmer (wie in ALLHAT möglich und geschehen) oder Betablocker weniger Sinn macht als dessen Kombination mit einem Diuretikum. Von daher wäre es dringend geboten, Studien wie ASCOT-BLPA mit in die Bewertung der Antihypertensiva mit einzubeziehen.

#### **3.6.2 Daten aus primären und sekundären Endpunkten**

Sensitivitätsanalysen für „die Art der Endpunkterhebung (primärer / sekundärer Endpunkt)“ sind wichtig, können aber auf Grund mangelnder „Masse“ nicht durchgeführt werden. Unklar er

scheint in diesem Kontext, ob primäre und sekundäre Endpunkte in den vom IQWiG durchgeführten Analysen immer als gleichwertig eingestuft werden und ob z.B. eine Metaanalyse nur aus Daten von sekundären Endpunkten im Ergebnis Daten aus primären Endpunkten egalisieren kann.

#### 4. Zusammenfassung und Fazit

Der vorliegende Vorbericht zum initialen Einsatz von Pharmaka zur Behandlung der arteriellen Hypertonie schlußfolgert, dass Diuretika die Antihypertensiva der ersten Wahl sind, da sie bei keinem der gewählten Endpunkte eine Unterlegenheit gegenüber einer anderen Substanzklasse zeigen. Das Fazit ist willkürlich, vor dem Hintergrund einer inadäquaten Auswahl von Studien nicht gerechtfertigt und wird durch die genannten Daten nicht getragen. Darüber hinaus werden willkürlich Endpunkte, wie die Diabetesentwicklung sowie die Frage des Myokardinfarkts, unvollständig analysiert und im Fazit entsprechend gewichtet. Zudem sind einige der hier ausgewählten Studien für deutsche Verhältnisse wenig repräsentativ und daher nur eingeschränkt übertragbar.

Keine uns bekannte Fachgesellschaft oder Expertengruppe in der Hypertonie (z. B. Deutsche Hypertonie Gesellschaft, European Society of Hypertension bzw. Cardiology, British Hypertension Society oder das Joint National Committee in den USA), die Leitlinien verfasst, kommt zu dem Schluss, dass Diuretika den anderen Substanzklassen generell vorzuziehen sind. Interessant ist dabei, dass selbst das IQWiG seinem Vorbericht dahingehend auch jede praktische Relevanz abspricht: „Es ist nicht Ziel des vorliegenden Berichts, eine Leitlinie für die Behandlung mit Arzneimitteln zu erstellen“; „In dieser Hinsicht ist es auch nicht von Relevanz, ob die Ergebnisse dieser Nutzenbewertung gängigen Therapieschemata entsprechen“ (S. 209).

Die einschlägigen medizinischen Fachgesellschaften empfehlen jedoch eine differenzierte, der individuellen Risikokonstellation und bestehenden Nebenerkrankungen inklusive des Endorganschadens des einzelnen Hochdruckpatienten angepasste Behandlung mit unterschiedlichen Substanzklassen, die etiologische sowie pathophysiologische Erkenntnisse berücksichtigt und im Vergleich zu dem vorliegenden Bericht auf einer wesentlich breiteren Datenbasis aufbaut. 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 % (26). Damit relativiert sich auch die Fragestellung nach dem „Antihypertensivum der ersten Wahl“ bzw. wird sie der Versorgungsrealität nicht gerecht - wurde doch schon im Jahr 2003 erstmals die initiale, niedrigdosierte Kombinationstherapie zum Erreichen der Therapieziele u. a. in die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Hypertonie und Kardiologie (ESH/ESC) aufgenommen (10). Nach den neuen Leitlinien der ESH/ESC von 2007 (21) und der Deutschen Hochdruck-Liga von 2008 (1) sollen Patienten mit Hypertonie Grad 2-3, hohem bzw. sehr hohem kardiovaskulären Risiko und niedrigen Zielwerten grundsätzlich von Beginn an eine Kombination erhalten, während die Alternative zwischen Mono- und Kombinationstherapie nur noch bei leichter Hypertonie und leicht bis mäßig erhöhtem kardiovaskulären Risiko besteht. Dabei können kardiovaskuläre Folgeerkrankungen nur durch Erreichen der strengen Blutdruckzielwerte verhindert bzw. reduziert werden. Dies erfordert wiederum einen differenzierten Umgang mit den Antihypertensiva. Es wäre daher auch sinnvoller, z. B. die Kosten der differenzierten, antihypertensiven Therapie vor dem Hintergrund der Langzeitfolgen wie arterielle Verschlusskrankheit, Herzinfarkt, Schlaganfall oder Niereninsuffizienz zu betrachten, als Monotherapien zu vergleichen. In dem vorliegenden Bericht wird jedoch nur ein Teilaspekt der Hypertonietherapie bewertet, der auch in dieser Weise eindeutig hervorgehoben werden muss.

Denn danach würde ein noch restriktiverer Einsatz von Bluthochdruckmedikamenten bei eh schon in Deutschland bestehender, gravierender Unterversorgung von Hochdruckpatienten erfolgen.

Des Weiteren ist die Übertragung des Fazits des Vorberichts auf die Gesamtpopulation, vielmehr noch auf jüngere oder alte Hypertoniker, fraglich, da die in den herangezogenen Studien dokumentierten Altersbereiche zwar das 25. (UKPDS) bis 80. (LIFE) Lebensjahr umfassen, das mittlere Lebensalter dabei aber zwischen 52 und 72 Jahren liegt. Zudem wurden die neueren Studien hier eher mit älteren Patienten, die älteren eher mit jüngeren Patienten durchgeführt. Kürzlich wurde eine Metaanalyse von der Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration publiziert (28), die keine Abhängigkeit des Behandlungserfolges vom Alter in Bezug auf Schutz vor vaskulären Ereignissen durch die unterschiedlichen Antihypertensiva aufzeigen konnte (primärer Endpunkt: alle bedeutenden kardiovaskulären Ereignisse, d. h. Schlaganfall: nicht-fataler Schlaganfall oder Tod infolge einer cerebrovaskulären Erkrankung; KHK: nicht-fataler Myokardinfarkt oder Tod infolge einer KHK; Herzinsuffizienz: Tod oder Krankenhausaufnahme). Jedoch wurden auch hier wieder „jüngere“ Patienten als „< 65 Jahre“ (mittleres Alter 57 Jahre) und „ältere“ als „> 65 Jahre“ (mittleres Alter 72 Jahre) klassifiziert. Es bleibt ein Mangel an (neueren) Daten für Patienten unter 50 Jahre bzw. über 80 Jahre und somit kann auch keine Verallgemeinerung der Primärtherapie vorgenommen werden.

Viel relevanter erscheint daher die Frage der Altersabhängigkeit der vom IQWiG favorisierten Diuretika als Therapie der ersten Wahl gerade beim „jungen“, d. h. < 50 und v. a. < 40 Jahre alten, ansonsten gesunden Hypertoniker im Hinblick auf Nebenwirkungen und ihre Langzeitfolgen. Denn in diesem Kontext erscheint die in der Fachwelt bekannte diabetogene Wirkung von Thiazid- und einigen Schleifendiuretika bei Prädisponierten von besonderer Brisanz. Wie die Nurses' Health Study (an einer weiblichen Population) zeigen konnte, beginnt das kardiovaskuläre Risiko lange vor einem manifesten Diabetes kontinuierlich zu steigen (14): verglichen mit nicht-diabetischen Frauen betrug das relative Risiko für Myokardinfarkt und Schlaganfall  $\geq 15$  Jahre vor der Diagnosestellung eines Typ 2-Diabetes mellitus 2,4, 10-14,9 Jahre vorher 3,19 und weniger als 10 Jahre vorher sogar 3,64. Danach könnten o. g. junge Hypertoniker durchaus die Langzeitfolgen eines Diuretika-assoziierten „New onset-Diabetes mellitus“ erleben. Auch die aktuellen ESH/ESC-Hypertonie-Leitlinien 2007 greifen dieses relevante Thema auf (21): Danach haben fast alle Antihypertensiva-Studien mit dem Endpunkt des „New onset-Diabetes“ eine signifikant größere Inzidenz bei Patienten, die mit Diuretika und/oder  $\beta$ -Blockern therapiert wurden, verglichen mit ACE-Hemmern, Angiotensinrezeptor- oder Kalzium-Antagonisten, gezeigt. Die Behauptung, dass der therapie-assoziierte und der „spontane“, sogenannte „neue“ Diabetes mellitus ggf. prognostisch unterschiedlich zu bewerten seien, erscheint nach Ansicht der Autoren unmöglich zu bestätigen noch zu widerlegen. Solange jedoch keine aussagekräftigere Evidenz einer ungefährlichen Therapieeigenschaft vorliegt, sei es unklug, die aktuellen Bedenken hinsichtlich der erhöhten Diabetes-Inzidenz unter manchen Antihypertensiva zu ignorieren (21).

Dieser Vorbericht ist aufgrund grober methodischer, schon im Berichtsplan verankerter Mängel, eines unsystematischen Ein- und Ausschlusses von Studien sowie einer mangelnden Konsistenz in der Bewertung und Schlussfolgerung der Studien nicht geeignet, die Frage der initialen Therapie der arteriellen Hypertonie zu beantworten. Insbesondere fehlen eine klare Definition der Zielgruppe für eine Primärtherapie mit einem Diuretikum bzw. eine klare Abgrenzung der Zielgruppen, die hier nicht bzw. aufgrund der fehlenden Daten und unzureichenden Methodik mangelhaft angesprochen werden (insbesondere die von einer Monotherapie in der Regel betroffenen jüngeren Patienten, Patienten mit bestimmten Risiken oder Komorbiditäten, wie z. B.

einer Herzinsuffizienz, einer isolierten systolischen Hypertonie, einer Niereninsuffizienz, einem Metabolischen Syndrom oder einem Diabetes mellitus).

Die praktische Anwendbarkeit des Vorberichtinhalts erschließt sich für den Arzt nicht und fällt weit hinter die Aussagen der derzeitigen internationalen wie nationalen, differentialtherapeutischen Leitlinienempfehlungen für eine individualisierte, dem einzelnen Patienten gerecht werdende Therapie zurück.

Es erscheint dringend geboten, die vorgebrachten Punkte in einem Anhörungsverfahren weiter zu erörtern. In diesem Anhörungsverfahren sollte auch klar werden, warum konkret bestimmte Vorschläge zur Verbesserung des Berichts einfach ohne Begründung abgelehnt wurden.

## 5. Literatur

1. Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie. Hochdruckliga 2008.
2. 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.
3. Benz J, Oshrain C, Henry D, Avery C, Chiang YT, Gatlin M. Valsartan, a new angiotensin II receptor antagonist: a double-blind study comparing the incidence of cough with lisinopril and hydrochlorothiazide. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 101-7.
4. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2170-9.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201-7.
10. ESH/ESC. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens* 2003; 21: 1011-53.
11. 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.
12. 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: 979-90.
13. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008.

14. Hu FB, Stampfer MJ, Haffner SM, Solomon CG, Willett WC, Manson JE. Elevated risk of cardiovascular disease prior to clinical diagnosis of type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2002; 25: 1129-34.
15. 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.
16. Jamerson KA, Bakris GL, Wun CC, et al. Rationale and design of the avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension (ACCOMPLISH) trial: the first randomized controlled trial to compare the clinical outcome effects of first-line combination therapies in hypertension. *Am J Hypertens* 2004; 17: 793-801.
17. Julius S, Kjeldsen SE, 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.
18. 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.
19. 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). *J Hypertens* 2003; 21: 1563-74.
20. 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. *J Hypertens* 2003; 21: 875-86.
21. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
22. Ogihara T, Nakao K, Fukui T, et al. Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks: candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial. *Hypertension* 2008; 51: 393-8.
23. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759-66.
24. Schoenberger JA. Losartan with hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension. *J Hypertens Suppl* 1995; 13: S43-7.
25. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, 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: 1218-26.
26. Sharma AM, Wittchen HU, Kirch W, et al. High prevalence and poor control of hypertension in primary care: cross-sectional study. *J Hypertens* 2004; 22: 479-86.
27. 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.
28. Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, et al. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. *BMJ* 2008; 336: 1121-3.
29. 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.

## **A 1.7 Deutsche Hochdruckliga e. V.**

### **Autor:**

Eckert, Siegfried, Dr.

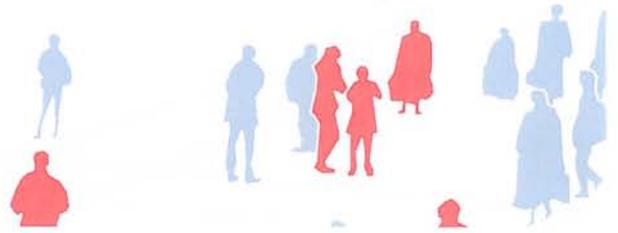
### **Adresse:**

Joachim Leiblein

Deutsche Hochdruckliga e. V.

Berliner Str. 46

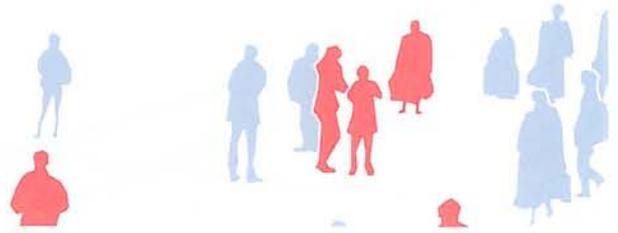
69210 Heidelberg



**Stellungnahme zum Vorbericht (vorläufige Nutzungsbewertung, Version 2.0, Stand: 09.09.2008) des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG):**

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

**Diabetes mellitus – Besonderheiten der antihypertensiven Therapie**



### Kardiologische Klinik

Herz- und Diabeteszentrum NRW, Universitätsklinik der Ruhr-Universität Bochum  
 Georgstr. 11  
 32545 Bad Oeynhausen

Die vorgelegte Untersuchung hat sich zum Ziel gesetzt: „die für den Versorgungsalltag wichtige Frage zu beantworten, inwieweit der Nutzen einer medikamentösen Blutdrucksenkung von der Wahl des ersten Wirkstoffes in der jeweiligen Entscheidungssituation abhängt.“ Zur Therapie der ersten Wahl wird angemerkt: „dass die Therapie primär mit jener Wirkstoffgruppe durchgeführt werden sollte, für die in einer vergleichenden Nutzungsbewertung der größte patientenrelevante Nutzen gezeigt wird.“

Diuretika in der Regel als Therapie der ersten Wahl anzusehen trifft für Patienten mit Diabetes mellitus nicht zu.

Patienten mit Diabetes mellitus und essentieller Hypertonie haben im Vergleich zu Nichtdiabetikern und essentieller Hypertonie ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, welches mit Dauer der Erkrankung zunimmt (1,2,3). Blutdrucksenkung hilft dieses Risiko zu reduzieren (4). Zur Frage der Vorteile verschiedener Wirkstoffgruppen in der antihypertensiven Therapie auf kardiovaskuläre Ereignisraten bei Patienten mit Diabetes mellitus finden sich in dem Bericht die folgenden Ausführungen:

#### **Gesamtmortalität:**

Es gibt einen Hinweis darauf, dass die Angiotensin-II-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus einen Zusatznutzen gegenüber Beta-Blockern hinsichtlich der Gesamtmortalität haben; für Patienten ohne Diabetes mellitus gibt es solch einen Hinweis nicht (Seite 75).

#### **Gesamtrate der Myokardinfarkte:**

Hinsichtlich des Auftreten von tödlichen und nicht tödlich verlaufenden Myokardinfarkten gibt es Hinweise auf einen Zusatznutzen für die ACE-Hemmer im Vergleich mit dem Kalziumantagonisten in der speziellen Gruppe von Diabetikern (Seite 84).

#### **Herzinsuffizienz:**

In der Bewertung der LIFE-Studie: Insgesamt liegt aufgrund der deutlichen Unterschiede ein Hinweis darauf vor, dass Diabetiker hinsichtlich der Endpunkte „Gesamtmortalität“ und „Herzinsuffizienz“ stärker von Angiotensin-II-Antagonisten als von Beta-Blockern profitieren (Seite 181).

Diese Unterschiede werden im Fazit nochmals dargestellt (Seiten 227-9).

In den gemeinsamen Leitlinien (5) „Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases der ESC (European Society of Cardiology) und EASD (European Association for the Study of Diabetes)“ werden bei Patienten mit Diabetes mellitus als Einstiegsmedikation Substanzen aus der Gruppe der Renin-



Aldosteron-Angiotensin-Gruppe (RAAS-Hemmer) empfohlen (IA- Empfehlung). In den Leitlinien der Hypertoniegesellschaften werden für Patienten mit Diabetes mellitus primär ACE-Hemmer oder Angiotensin-II-Antagonisten empfohlen (6-8).

In der Zielsetzung einer patientenorientierten Behandlung sollte die Auswahl der Medikamente auf den größtmöglichen Nutzen für den Patienten ausgerichtet werden. Wirkstoffgruppen, die kardiovaskuläre Komplikationen neben der Blutdrucksenkung vermeiden helfen, sollten bevorzugt eingesetzt werden – in der Initialtherapie und in der erforderlichen Kombinationstherapie. Diese Voraussetzungen sind für die heterogene Wirkgruppe der Diuretika in der antihypertensiven Behandlung von Patienten mit Diabetes mellitus nicht gegeben (Kritik an der nicht verordnungsorientierten Praxis bei nationaler Verordnungsempfehlung: Evidenz besteht nach Datenlage für Chlorthalidon, da in den Studien vermehrt Einsatz von Chlorthalidon; in Deutschland werden ganz überwiegend Nichtchlorthalidon-Saluretika verordnet, Verhältnis 40:1).

#### **Methodische Anmerkungen:**

Nicht berücksichtigt wurde die Studie: Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. Ruggenti P et al. N Engl J Med 2004; 351:1941-51.

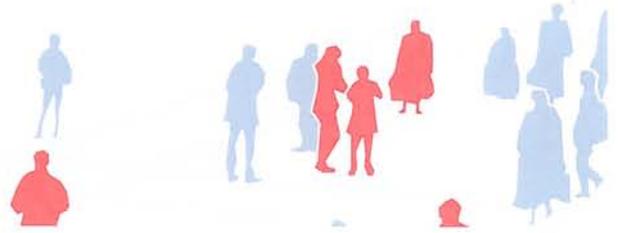
In dieser Studie werden Diabetiker mit einem ACE-Hemmer (Trandolapril), einem Kalziumantagonisten (Verapamil) oder in deren Kombination im Vergleich zu Placebo behandelt. Die Blutdruckwerte lagen bei Einschluss höher als in ALLHAT (150.8 – 151.9/8.73 – 87.7 zu 146/84 mmHg).

Die Zusammensetzung der Patienten mit Diabetes mellitus wird häufig als „heterogen“ bezeichnet: Patienten, die mit Diät allein, mit oralen Antidiabetika oder mit Insulin behandelt werden.

In den Studien erfolgt in den Vergleichsgruppen der Nichtdiabetiker kein Ausschluss eines Diabetes mellitus (z.B. oraler Glucosetoleranztest). Somit kann nicht ausgeschlossen werden, dass auch Patienten in diesen Gruppen mit manifesten Diabetes mellitus eingeschlossen wurden. Aufgrund der höheren kardiovaskulären Ereignisraten von Patienten mit Diabetes mellitus kann somit eine Reduktion in den Differenzen der kardiovaskulären Ereignisraten im direkten Vergleich zwischen Gruppen von Patienten mit „bekanntem“ Diabetes mellitus und Nichtdiabetes nicht ausgeschlossen werden.

Bei Menschen mit kardiovaskulärem Risiko, diese Konstellation ist auch in den Studien abgebildet, beträgt der Anteil der Patienten mit Diabetes mellitus ca. 14-22% und der Patienten mit gestörter Glucosetoleranz um 32% (9), deutlich höher im Vergleich zu den Angaben in den berücksichtigten Studien. Hierbei handelt es sich um ein generelles Problem bei Differenzierung zwischen Patienten mit Diabetes mellitus und Nichtdiabetikern in Studien, in denen ein manifester Diabetes mellitus (oder eine gestörte Glucosetoleranz) in der Nichtdiabetikergruppe ausgeschlossen wurde.

**Zusammenfassung:** Patienten mit Diabetes mellitus und essentieller Hypertonie haben ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko. Myokardinfarkte und Herzinsuffizienz treten bei Diabetikern im Vergleich zu Nichtdiabetikern häufiger und früher auf und



sind in ihrem Verlauf häufig ungünstiger. Wirkstoffgruppen, die im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System angreifen, haben im Kontinuum des breiten Spektrum kardiovaskulärer Folgerkrankungen ihren Stellenwert. Therapieoptionen, die in den Leitlinien der großen Fachgesellschaften abgebildet werden, dürfen und können wir unseren Patienten nicht vorenthalten.

Für Patienten mit essentieller Hypertonie und Diabetes mellitus sollten ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Antagonisten bei der Monotherapie bevorzugt und regelhafter Bestandteil einer Kombinationstherapie sein.

Patienten können schwerlich verstehen, falls Ihnen Empfehlungen, die von nationalen und internationalen Fachgesellschaften getragen werden, in Deutschland vorenthalten werden sollten.

Das Fazit stellt eine unzulässige Verallgemeinerung dar und sollte korrigiert werden.

#### **Literatur**

1. Hu 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

2. Fox et al. The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: the Framingham Heart Study.

Diabetes Care 2004; 27:704-8

3. Lidl et al. Kosten des Typ-2-Diabetes in Deutschland. Ergebnisse der CODE-2-Studie.

DMW 2001; 126:585-89

4. UKPDS 39. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. UK Prospective Diabetes Study Group.

BMJ 1998;317: 703-13

5. Authors/Task Force Members et al. ESC and EASD Guidelines. Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases.

Eur Heart J Suppl 2007; 9: C3-74C

6. Magometschnigg et al. Klassifikation, Diagnostik und Therapie der Hypertonie 2007 – Empfehlungen der Österreichischen Gesellschaft für Hypertensiologie.

J. Hyperton. 2007; 1:

7. Mancia et al. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC).

Eur Heart J 2007; 28:1462-1536

8. NICE Hypertension. Management of hypertension in adults in primary care. NICE clinical guideline 34.

Developed by the Newcastle Guideline Development and Research Unit 2006

9. Bartnik et al. The prevalence of abnormal glucose regulation in patients with coronary artery disease across Europe The Euro Heart Survey on diabetes and the heart.

Eur Heart J 2004;25: 1980-1990

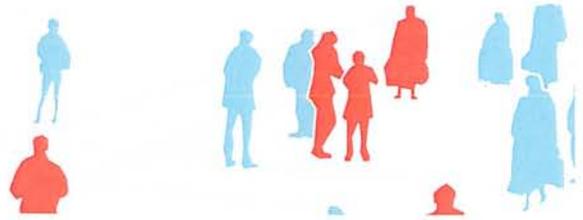
## **A 1.8 Deutsche Hochdruckliga e. V.**

### **Autor:**

Düsing, Rainer, Prof. Dr. med.

### **Adresse:**

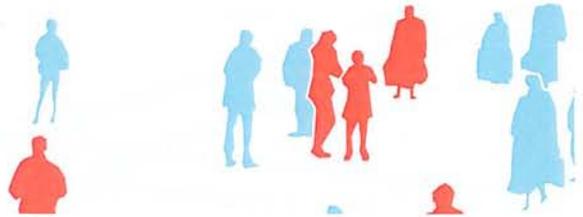
Prof. Dr. med. Rainer Düsing  
Medizinische Universitäts-Poliklinik Bonn  
Wilhelmstr. 35–37  
53111 Bonn



## **Stellungnahme der Deutschen Hochdruckliga zum Vorbericht des IQWiG (Version 2.0 vom 09.09.2008) zur medikamentösen antihypertensiven Therapie**

Der Vorbericht des IQWiG in seiner Version 2.0 geht in seiner Bewertung der unterschiedlichen Antihypertensivaklassen erneut 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%.<sup>1</sup>

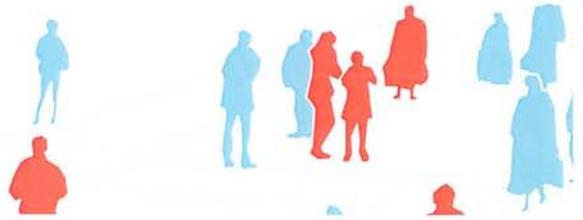
Variabler Compliance bei der Medikamenteneinnahme liegen multiple Ursachenkonstellationen zugrunde. Untersuchungen belegen, dass 30% und mehr der verzögerten oder ausgelassenen Einnahmezeitpunkte auf Vergesslichkeit zurückzuführen sind. Variable Compliance, die nicht auf Vergesslichkeit zurückzuführen 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 verschiedenen Studien ableiten. Im Wesentlichen ist die langfristige Therapietreue unter Therapie mit Diuretika am schlechtesten mit zunehmender Therapieadhärenz unter  $\beta$ -Blockern, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmern und AT<sub>1</sub>-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.<sup>1-5</sup>

Eine Bewertung von Antihypertensiva, die von Millionen von Patienten über Jahre und Jahrzehnte eingenommen werden müssen, ohne Berücksichtigung dieses wichtigen Aspektes ist für die wirkliche Behandlungssituation irrelevant.

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

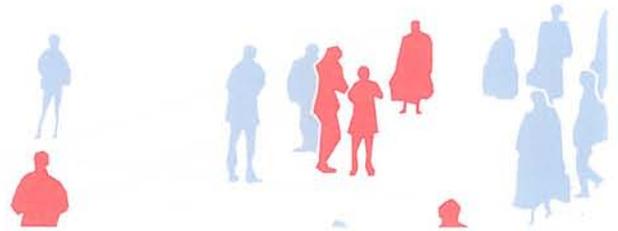
## **A 1.9 Deutsche Hochdruckliga e. V.**

### **Autor:**

Düsing, Rainer, Prof. Dr. med.

### **Adresse:**

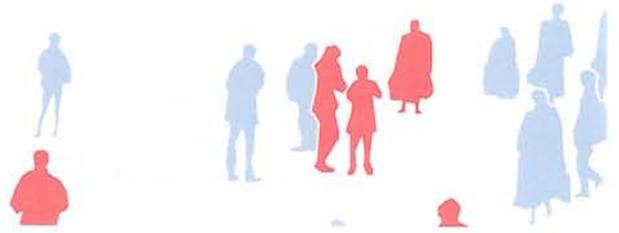
Prof. Dr. med. Rainer Düsing  
Medizinische Universitäts-Poliklinik Bonn  
Wilhelmstr. 35–37  
53111 Bonn



## **Stellungnahme der Deutschen Hochdruckliga zum Vorbericht des IQWiG (Version 2.0 vom 09.09.2008) zur medikamentösen antihypertensiven Therapie**

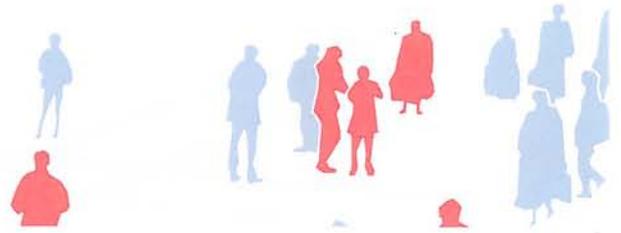
Der Vorbericht des IQWiG in seiner aktuellen Version geht in seiner Bewertung der unterschiedlichen Antihypertensivaklassen weiterhin nicht sachgerecht auf das Problem eines unter Therapie neu entstandenen Diabetes mellitus ein. Dieser Aspekt der Therapie ist jedoch essentiell, da eine solche Stoffwechselerkrankung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

Wir hatten in unserer ersten Stellungnahme bereits darauf hingewiesen, dass Patienten mit essentieller Hypertonie ein erhöhtes Risiko aufweisen, 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 (1). Die Beziehung zwischen Blutdruckhöhe und Neuauftreten eines Diabetes mellitus ist auch aus anderen Erhebungen ablesbar (2,3) und wurde aktuell durch eine Analyse im Rahmen des MONICA Projekts bestätigt (4).



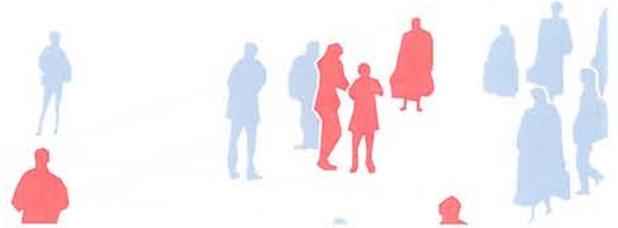
Neben der Hypertonie selbst kann auch die medikamentöse Hypertoniebehandlung die Entstehung eines Diabetes mellitus beeinflussen. Während ältere Antihypertensiva (Diuretika,  $\beta$ -Blocker) die Diabetes-Inzidenz weiter steigern, entfalten insbesondere ACE-Hemmer und AT<sub>1</sub>-Antagonisten günstige 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  $\beta$ -Blocker. Kalziumantagonisten verhielten sich in dieser Analyse in Bezug auf die Neuentwicklung eines Diabetes als neutral, während ACE-Hemmer und AT<sub>1</sub>-Antagonisten eine deutliche Schutzwirkung bezüglich des Neuauftretens eines Diabetes aufwiesen (5).

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



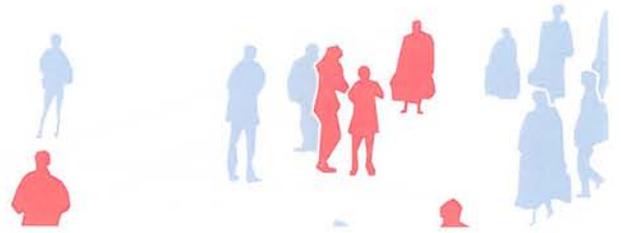
weitgehend konstant. Dies könnte bedingt sein durch die Tatsache, dass in dieser Studie im Verlauf nur der Nüchtern-Glukosewert als Diabetes-Kriterium fungierte und eine Diabetestherapie, die natürlich Diabetes mellitus anzeigt aber evtl. den Nüchtern-Glukosewert normalisiert, nicht erfasst wurde. Ein kontinuierliches Auseinandergehen der Inzidenzraten eines Diabetes mellitus unter „alten“ Antihypertensiva (Diuretika,  $\beta$ -Blocker) einerseits und „neueren“ Substanzen (ACE-Hemmer,  $AT_1$ -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 (6,7).

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-diagnostiziertem Diabetes mellitus nicht mit einem Anstieg kardiovaskulärer Komplikationen einherging. Dieser Standpunkt wird auch wiederholt in der IQWiG Stellungnahme aufgeführt. 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.

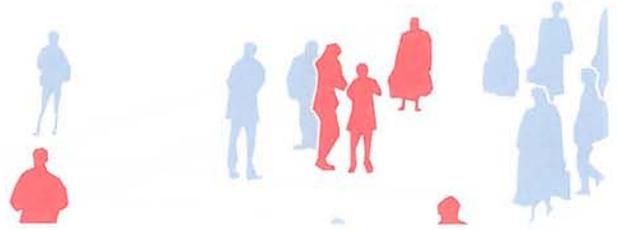
Verschiedene Analysen mit längerer Beobachtungszeit weisen entsprechend darauf hin, dass ein unter antihypertensiver Therapie neu entstandener Diabetes mellitus mit einer gesteigerten Rate an kardiovaskulären Ereignissen einhergeht. Im Gegensatz dazu hat bisher nur eine retrospektive Analyse einer US-amerikanischen Hypertonie-Behandlungsstudie (SHEP) mithilfe von Langzeitdaten die klinische Bedeutung eines unter antihypertensiver Therapie neu entstandenen Diabetes in Frage gestellt (8). 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



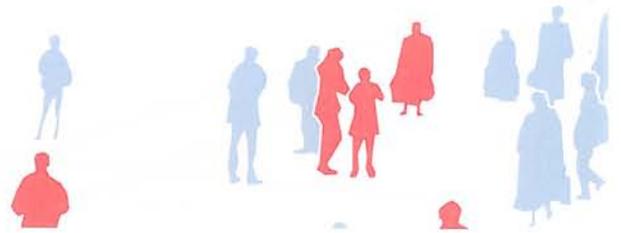
diesem verlängerten Beobachtungszeitraum nicht mit einer Steigerung der Mortalität einhergeht. Diese methodisch äußerst fragwürdige post-hoc Analyse wird in der sonst so Methoden-kritischen Darlegungen des IQWiG ohne Darstellung der Limitationen dieser Studie als entscheidender Beleg für die „Harmlosigkeit“ eines unter Therapie entstandenen Diabetes aufgeführt.

Die weiter publizierten Langzeitdaten zeigen im Gegensatz zu dieser Studie überwiegend, dass ein unter Hypertoniebehandlung entstandener Diabetes prognostisch ungünstig ist (9-12). Differentialtherapeutisch sprechen diese Befunde insgesamt gegen Diuretika und  $\beta$ -Blocker und für eine Bevorzugung von modernen Antihypertensiva bei der Hypertoniebehandlung, insbesondere bei Patienten mit gesteigertem Diabetesrisiko.

Im Widerspruch zu dieser im Prinzip klaren und international weitgehend akzeptierten Datenlage beharrt das IQWiG darauf, dass Thiaziddiuretika zwar Abweichungen der Blut-Glukosewerte induzieren, diese jedoch lediglich Laborabweichungen ohne prognostische Relevanz darstellen. An dieser Feststellung wird festgehalten, obwohl als Reaktion zum Vorbericht in seiner Version 1.0 bereits mehrfach auf die wissenschaftliche Unseriosität dieser Feststellung aufmerksam gemacht wurde.



1. Gress TW, Nieto J, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL for the Atherosclerosis Risk in Communities Study. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *N Engl J Med* 2000; 342: 905-912
2. Conen D, Ridker PM, Mora S, Buring JE, Glynn RJ. Blood pressure and risk of developing type 2 diabetes. The Women's Health Study. *Eur Heart J* 28: 2937-2943, 2007
3. Stolk RP, van Splunder IP, Schouten JS, Witteman JC, Hofman A, Grobbee DE. High blood pressure and the incidence of noninsulin dependent diabetes mellitus: findings in a 11.5 year follow-up study in the Netherlands. *Eur J Epidemiol* 9:134-139, 1993
4. Meisinger C, Döring A, Heier M. Blood pressure and risk of type 2 diabetes in men and women from the general population: the Monitoring Trends and Determinants on Cardiovascular Diseases/Cooperative Health Research in the Region of Augsburg Cohort Study. *J Hypertens* 26: 1809-1815, 2008
5. Elliot WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 369: 201-207, 2007
6. 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



7. Düsing, R. Neuentstehung eines Diabetes mellitus unter antihypertensiver Therapie. Dtsch Med Wochenschr 132: 689-695, 2007
8. 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
9. 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
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. Alderman MH, Cohen H, Madhavan S. Diabetes and cardiovascular events in hypertensive patients. Hypertension 1999; 33: 1130-1134
12. Almgren T, Wilhelmsen L, Samuelsson O, Himmelmann A, Rosengren A, Andersson OK. Diabetes in treated hypertension is common and carries a high cardiovascular risk: results from a 28-year follow-up. J Hypertens 25: 1201-1204, 2007

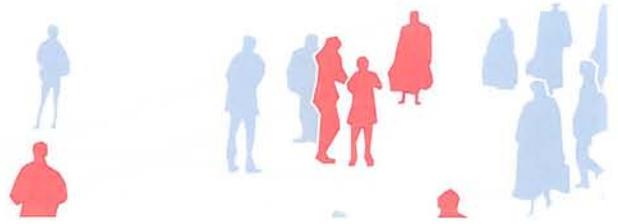
**A 1.10 Deutsche Hypertoniegesellschaft / Deutsche Hochdruckliga e. V.**

**Autor:**

Hoyer, Joachim, Prof. Dr. med.

**Adresse:**

Prof. Dr. med. Joachim Hoyer  
Philipps-Universität Marburg, Klinikum  
Klinik für Innere Medizin, 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**

Der nun neu vorgelegte Vorbericht ist in Bezug auf die wichtige Problematik Niereninsuffizienz als weiterhin ausgesprochen problematisch anzusehen und unter wissenschaftlichen Aspekten z. T. unzureichend anzusehen.

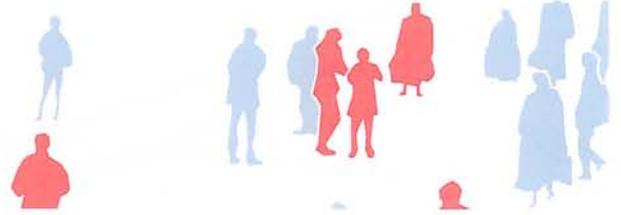
A. Wesentliche Aussagen des Vorberichts beruhen auf Daten der ALLHAT-Studie. Die Übertragung von Daten der ALLHAT-Studie in Bezug auf Niereninsuffizienz wird jedoch von allen Experten als äußerst problematisch angesehen. Die Art und Weise wie hier Daten der ALLHAT-Studie in die Analyse des Vorberichts einbezogen werden, ist aus wissenschaftlicher Sicht nicht akzeptabel. 1. In die Analyse werden Daten aus einer post hoc-Auswertung einbezogen (s.S. 125) – dies ist ein in der heutigen wissenschaftlichen Analyse von Studiendaten nur sehr bedingt akzeptierte Form der Verwertung von Studiendaten und wurde in den Methoden des Vorberichts hierfür nicht entsprechend spezifiziert. 2. Der signifikante Anteil an afroamerikanischen Patienten in der Studienpopulation birgt spezielle Risiken in der Übertragung der Studienergebnisse mit sich. Unter anderem auf Grund genetischer Variationen sprechen afroamerikanische Patienten nicht effektiv auf eine ACE-Hemmertherapie an. Dies ist in der nordamerikanischen Fachliteratur seit langem bekannt und hat auch dementsprechend Eingang in die Therapieempfehlungen der amerikanischen Fachgesellschaften gefunden. Obwohl dadurch die Ergebnisse der ALLHAT-Studie sicher nicht per se auf deutsche Therapieempfehlungen anzuwenden sind, werden die Daten in die Analyse einbezogen (s.S. 125 und 126), jedoch eine Analyse der Nichtschwarzen Studienpatienten, also der für deutsche Verhältnisse relevanten Patientengruppe, nicht aufgeführt. 3. Als Diuretikum wurde in der ALLHAT-Studie Chlorthalidon verwandt. Dieses Diuretikum ist in Deutschland völlig ungebräuchlich. Trotzdem werden in der Analyse des Vorberichts werden die Daten mit diesem Diuretikum einfach in den Vorbericht zur antihypertensiven Therapie in Deutschland aufgenommen, da die Verfasser die Ergebnisse



mit Chlorthalidon offensichtlich einfach mit denen der in Deutschland gebräulichen Thiaziddiuretika gleichsetzen. Dies erscheint unter wissenschaftlichen Gesichtspunkten nicht zulässig zu sein. 4. Beim Vergleich zwischen Diuretika und Kalziumantagonisten ist, wie im Vorbericht angegeben wird, ein Unterschied in der GFR-Differenz von -7.6 ml/min bei Diuretikatherapie zu -2.9 ml/min bei Kalziumantagonistentherapie zu verzeichnen. Dieses ist insbesondere in Anbetracht der Größe der Studienpopulation ein möglicherweise hochrelevanter Unterschied, der dringend der Klärung bedürfte – hier fehlen jedoch Angaben zur Anfrage seitens des IQWiG an die Autoren der Studie bzgl. einer Klärung des Sachverhalts. Falls hier keine Klärung erfolgte können die Ergebnisse der ALLHAT-Studie in Bezug auf Niereninsuffizienz in Anbetracht dieser Daten gar nicht oder nur mit extra deklarierten Warnhinweisen im Vorbericht verwandt werden. Die Einbeziehung der ALLHAT-Daten in der jetzigen Form ist nicht nachvollziehbar.

B. Auf Seite 127 wird weiterhin die AASK-Studie in die Datenanalyse des Vorberichts einbezogen. Wie schon in der Stellungnahme zum vorangehenden Vorbericht dargelegt, halte ich die Einbeziehung dieser Studie in einen Vorbericht für Empfehlungen zur Hypertoniebehandlung in Deutschland für ausgesprochen problematisch und nicht zulässig, da bei afroamerikanischen Patienten mit Hypertonie Nierenschädigungen mit einer sehr stark unterschiedlichen Progressionsrate als bei Nichtschwarzen Patienten ablaufen und offensichtlich bestimmte Progressionsfaktoren eine ganz andere Rolle spielen. Insofern ist die weitere Einbeziehung dieser Studie in die Datenanalyse des Vorberichts als wissenschaftlich nicht sinnvoll zu werten.

C. Heutzutage wird von allen Fachgesellschaften und Hypertonie- und Nierenfachkollegen eine Proteinurie bzw. Albuminurie als wichtiger Marker für eine Nierenschädigung angesehen wird und sich in modernen Studien als ein zentraler Surrogatparameter bewährt hat. Desweiteren wird eine Albuminurie per definitionem als Kriterium für die Manifestation einer Nephropathie bei Diabetikern verwandt und entsprechend in den gängigen Leitlinien der nationalen und internationalen Fachgesellschaften aufgeführt. Die Autoren des Vorberichts setzen sich jedoch bedauerlicherweise anhand nur einer einzigen Literaturreferenz [25] über



die in der Fachwelt mittlerweile anerkannte Bedeutung der Proteinurie bzw. Albuminurie hinweg.

D. Eine weitere Anmerkung zur Verwendung der Daten der ALLHAT-Studie. Auf Seite 120 werden die Daten einer Subgruppenanalyse von Daten der nichtschwarzen Studienpopulation zum Vergleich von Diuretika und ACE-Hemmer herangezogen. Dabei wird festgestellt, das in dieser Subgruppenanalyse der Unterschied zwischen beiden Gruppen grenzwertig signifikant ist. Der Begriff ist von 'grenzwertig signifikant' ist jedoch unter wissenschaftlichen Gesichtspunkten nicht zulässig und irreführend: bei einem  $p=0.05$  sind die Werte von zwei Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Die im Vorbericht gewählte Ausdrucksform ist irreführend, insbesondere da im darauffolgenden Satz postuliert wird: Somit ist für beide ethnische Gruppen nachgewiesen, dass sie hinsichtlich des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts unter Diuretika stärker profitieren als unter ACE-Hemmern. Eine solche Aussage muss anhand einer solchen statischen Datenlage als völlig unzulässig betrachtet werden.

E. Weiterhin wurden im Vorbericht eine Reihe von wichtigen Studien nicht berücksichtigt, siehe Literaturangaben der vorangehenden Stellungnahme. Es ist unverständlich, dass nun auch die unter einem sehr modernen Design durchgeführte ONTARGET-Studie, die unter anderem einen Endpunkt Niereninsuffizienz enthalten hat und einen wichtigen Vergleich zweier antihypertensiver Substanzen beinhaltet, nicht in die Analyse aufgenommen wurde.

Leider ist zusätzlich zu den hier aufgeführten Kritikpunkten anzumerken, dass die in der Stellungnahme zum vorangehenden Vorbericht in Bezug auf Niereninsuffizienz aufgeführten Kritikpunkte nicht durch die Autoren des nun veröffentlichten aktuellen Vorberichts berücksichtigt wurden. Die zuvor von meinen Kollegen und mir vorgebrachten Einwände sollen hier aus Redundanzgründen nicht erneut aufgeführt werden, aber sie behalten uneingeschränkt ihre Gültigkeit.

Prof. Dr. J. Hoyer

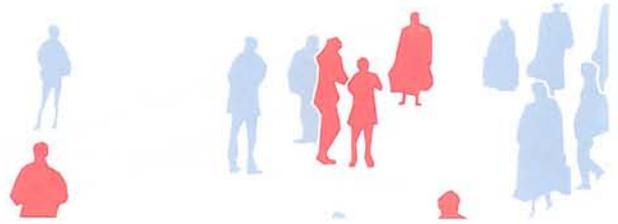
## **A 1.11 Deutsche Hochdruckliga e. V.**

### **Autor:**

Mengden, Thomas, PD Dr. med.

### **Adresse:**

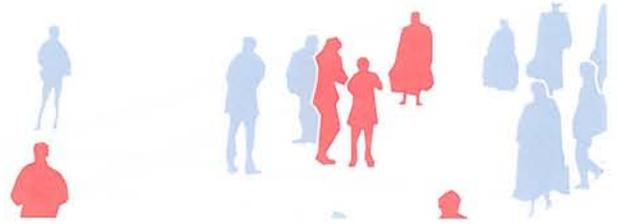
PD Dr. med. Thomas Mengden  
Universitätsklinikum Bonn  
Medizinische Klinik und Poliklinik II  
Wilhelmstraße 35–37  
53111 Bonn



### **Anmerkungen zum IQWIG Bericht Th. Mengen**

Die Empfehlungen des Berichtes berücksichtigen folgende Aspekte nicht oder nur unzureichend:

1. Obwohl auf S. 93 darauf hingewiesen wird, daß bei den BB Studien möglicherweise ein fehlender Klasseneffekt vorhanden sei, wird dieser Punkt im weiteren Bericht und in dem Fazit nicht mehr aufgenommen. Fehlende Klasseneffekte werden bei den anderen Substanzen ebenfalls nicht berücksichtigt. Dies trifft insbesondere für die Diuretika sowie CA zu.
2. Trotz blutdruckunabhängiger Effekte ist die Blutdrucksenkung in mmHg der wichtigste Prädiktor für c.v. outcome. Studien mit Langzeitblutdruckmessung (ABDM) haben für verschiedene Vertreter innerhalb einer Klasse deutliche Unterschiede im Effekt auf die ABDM gezeigt. Die ABDM ist der Gelegenheitsmessung (Standardmethode in den vorliegenden Studien aus dem Bericht) für die Therapiesteuerung prognostisch deutlich überlegen.
3. Einzelne Studien aus dem BPLTTC sowie neuere Studien wie ASCOT und ADVANCE werden im Bericht nicht erwähnt.
4. Die ESH/ESC Guidelines 2007 schlagen eine individualisierte Risikostratifikation vor Beginn einer Therapie vor. Neben anamnestischen Angaben sowie Laborparametern werden insbesondere Untersuchungen zur Feststellung von Endorganschäden wie Z.B. LVH, Vorhofflimmern, Carotisplaques, Herzinsuffizienz oder Mikroalbuminurie (MA) vorgeschlagen. Weiters gibt es auf der Basis dieser empfohlenen Untersuchungen Vorschläge für eine Differentialtherapie z.B. bei LVH o. MA. Studien, die solche subklinischen Endorganschäden einbezogen haben, liefern Hinweise, daß es Unterschiede zwischen verschiedenen Antihypertensiva gibt (z.B. LIFE).
5. Unterschiede der Therapieadhärenz sowie deren Konsequenzen im klinischen Alltag vs Studiensituation werden nicht berücksichtigt (s.u.)

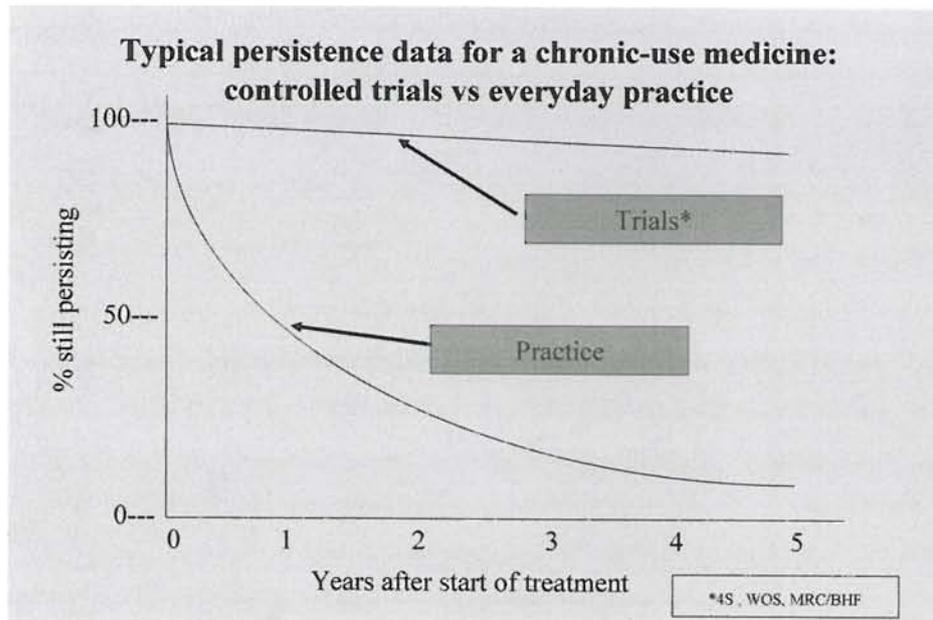


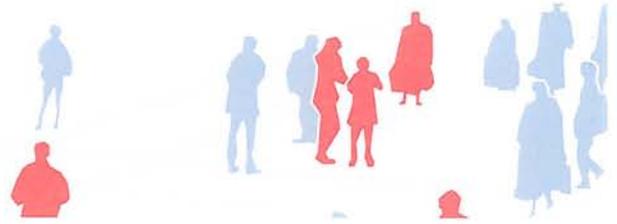
### Therapieadhärenz in klinischen Studien vs klinischer Alltag

Aus verschiedenen Untersuchungen wird geschätzt, dass ca. 29 bis 58 Prozent der Patienten entweder ihre Therapie abbrechen oder bei Fortführung der Therapie diese nur unvollständig einnehmen. Die prozentuale Non-compliance-Rate bei Hypertonie beträgt bis zu 51 % (1Gerth. *Curr Hypertens Rep* 2002;4:424–33; 2Grant et al. *Arch Intern Med* 2004;164:2343–8; 3Avorn et al. *JAMA* 1998;279:1458–62; 4Cramer. *Diabetes Care* 2004;27:1218–24; 5Valdez et al. *J Manag Care Pharm* 2005;11:499–505).

Betrachtet man unter klinischen Bedingungen den zeitlichen Verlauf bis zum Abbruch einer Therapie über fünf Jahre so zeigt sich, dass bereits nach dem ersten Jahr 50 Prozent der Patienten ihre Medikation abgebrochen haben. Nach fünf Jahren nehmen nur noch 10 bis 15 Prozent der Hypertoniker ihre antihypertensive Therapie weiter.

Diese Daten aus der täglichen Praxis stehen in starkem Gegensatz zu Persistenzdaten in kontrollierten klinischen Studien wie Abbildung 1 zeigt.





Klinische Studien stellen somit ein künstliches Szenario dar, so daß die Ergebnisse aus Interventionsstudien nur dann auf die Verordnung übertragbar sind, wenn eine Persistenz von ca. 80-90% über 5 Jahre erzielt wird.

## **2. Konsequenzen unterschiedlicher Therapieadhärenz**

Die unterschiedliche Therapieadhärenz unter verschiedenen antihypertensiven Wirkstoffgruppen hat Auswirkungen auf drei Felder:

1. Blutdruckeinstellung
2. Hypertonieassoziierte Komplikationen
3. Ökonomische Auswirkungen

### **2.1 Blutdruckeinstellung**

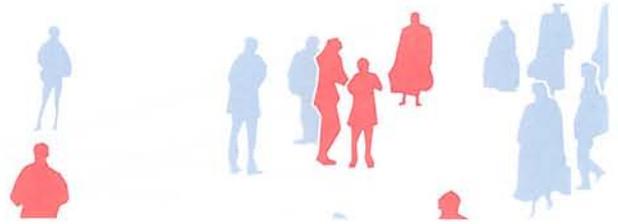
Verschiedene Studien zeigen, daß eine bessere Therapieadhärenz mit einer besseren Blutdruckeinstellung verbunden ist (*Yiannakopoulou et al. Eur J Cardiovasc Prev Rehabil 2005;12:243–9, DiMatteo et al. Med Care 2002;40:794–811, Sturkenboom et al. J Hypertens 2005;23:S316*). So lag die OR zur Erreichung des Zielblutdrucks in der Studie von DiMatteo bei Patienten mit guter Adhärenz im Vergleich zu Patienten mit schlechter Adhärenz bei 3,44 (*DiMatteo et al. Med Care 2002;40:794–811*)

### **2.2. Hypertonieassoziierte Komplikationen**

Entscheidend ist die Beobachtung, dass eine mangelnde Therapietreue über eine unzureichende Blutdruckeinstellung zu einer erhöhten Komplikationsrate wie Schlaganfall oder Herzinfarkt führt. So zeigte sich zum Beispiel in einer Untersuchung aus dem Jahre 2004, dass Hypertoniker mit mangelnder Therapietreue ein immerhin sechsfach erhöhtes Risiko hatten einen Schlaganfall zu erleiden im Vergleich zu therapietreuen Hypertonikern (*Baune et al. Saudi Med J 2004;25:1683–8*).

### **2.3. Ökonomische Konsequenzen von mangelnder Therapietreue**

Die ökonomischen Konsequenzen einer mangelnden Therapietreue können wie folgt zusammengefasst werden (*Ritzow 1996 und McCombs 1994*):



1. Zusätzliche Arztbesuche
2. Inadäquate Eskalation der antihypertensiven Medikation wie zum Beispiel höhere Dosen oder Erhöhung der Anzahl von Antihypertensiva.
3. Erhöhtes kardiovaskuläres Risiko (Morbidität und Mortalität),
4. Abnahme der Produktivität: Jährlich Verlust von 3,5 Arbeitstagen/Jahr.
5. Erhöhung der Gesundheitskosten: Patienten mit mangelnder Therapietreue verursachen ca. zusätzliche Kosten von 873 Dollar/Jahr.
6. Unnötige Abklärung sekundärer Hypertonieformen wegen unbegründetem Verdacht auf sekundäre Hypertonie (1.200 Dollar/Abklärung).
7. Erhöhung der Krankenhausaufenthalte.

Die Tabelle zeigt die hypertoniebezogene Krankenhauskosten als auch die Gesamtkrankenhauskosten in Abhängigkeit vom Grad der Compliance. Es wird deutlich ersichtlich, dass in den Gruppen mit sehr schlechter Compliance (1 bis 19%) die Hospitalisierungsraten am höchsten lagen bei entsprechend erhöhten medizinischen Kosten (Sokoll 2005).

Schlechte Compliance führt zur Erhöhung der medizinischen Kosten und Hospitalisierungsraten			
Hypertoniebezogene Krankenhauskosten und Hospitalisierungsraten in Abhängigkeit vom Grad der Medikamentencompliance			
Grad der Compliance	N	med. Kosten (\$)	Hospitalisierungsrate (%)
1-19	350	4847	28*
20-39	344	5973*	24*
40-59	562	5113	24*
60-79	921	4977	20
80-100	5804	4383	19
Gesamt- Krankenhauskosten und Hospitalisierungsraten in Abhängigkeit vom Grad der Medikamentencompliance			
Grad der Compliance	N	med. Kosten (\$)	Hospitalisierungsrate (%)
1-19	350	8831*	44*
20-39	344	10,286*	39*
40-59	562	8368*	36*
60-79	921	7656	30*
80-100	5804	6570	27

\*zeigt an, dass die Auswirkungen signifikant höher sind als bei der 80-100% Compliance-Gruppe (p<0.05). Nach Sokol et al, 2005

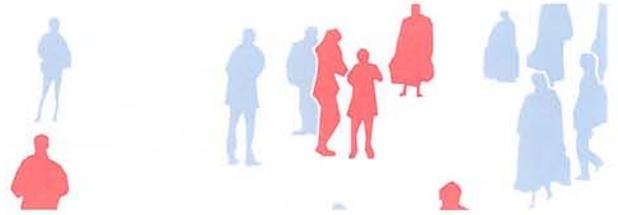
## **A 1.12 Deutsche Hochdruckliga e. V.**

### **Autor:**

Rahn, Karl Heinz, Prof. Dr. med.

### **Adresse:**

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



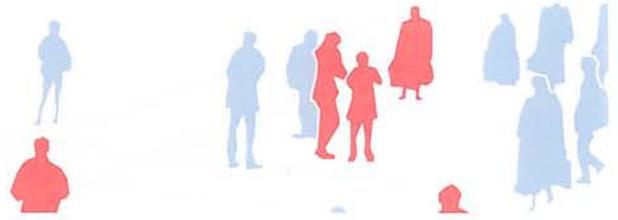
**Stellungnahme zum Vorbericht des Instituts für Qualität und  
Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) :**

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

- Vorbericht -  
Version 2.0

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

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“ (Version 1.0) veröffentlicht. Auf Grund der beim IQWIG eingegangenen Stellungnahme sowie einer Anhörung im Jahre 2007 wurde der Vorbericht überarbeitet, und es liegt jetzt eine Version 2.0 (Stand 9. 9. 2008) vor. Der Verfasser der vorliegenden Stellungnahme hatte dem IQWIG zu den in der Version 1.0 des Vorberichts publizierten Verfahren und Ergebnissen kritische Anmerkungen übermittelt. Leider sind diese in der Version 2.0 weitgehend unberücksichtigt geblieben.

### **Auswahl von Studien**

Auch für die Version 2.0 des Vorberichts wurden vergleichende kontrollierte Studien ausgewertet. Die Behandlung musste in Form einer Monotherapie beginnen. Die bei ungenügender Blutdrucksenkung erforderliche Kombinationstherapie musste in den Vergleichsgruppen identisch sein. Offenbar auf Grund der eingegangenen Stellungnahmen sollten für die Version 2.0 auch Studien mit ungleich geplanten Eskalationsschemata berücksichtigt werden, wenn dies lediglich auf maximal 5% der Patienten der ungleich geplanten Gruppe zutraf. Die Begrenzung auf 5% der Patienten erscheint willkürlich und führt dazu, dass weiterhin wichtige Studien wie ANBP 2, INVEST, SCOPE u. a. nicht berücksichtigt wurden. Wie bereits in der früheren Stellungnahme ausgeführt wurde, verwenden die IQWIG-Autoren auch in der Version 2.0 des Vorberichts Auswahlkriterien, die sich von denen internationaler Experten unterscheiden. Es ist daher nicht verwunderlich, dass sich die Schlussfolgerungen im Vorbericht von den in internationalen Leitlinien vertretenen Empfehlungen erheblich unterscheiden.

Erstaunlich ist auch, dass bei Berücksichtigung der oben genannten Auswahlkriterien ALLHAT weiterhin in die Auswertung einbezogen wurde. In dieser Studie wurden die Antihypertensiva Chlortalidon, Amlodipin und Lisinopril verglichen. Falls die Monotherapie mit diesen Substanzen den Blutdruck nicht ausreichend senkte, konnten in einer zweiten Behandlungsstufe Atenolol oder Clonidin oder Reserpin zugefügt werden. Es erscheint abenteuerlich, bei Einsatz von Atenolol **oder** Reserpin von einer vergleichbaren Behandlung auszugehen. Ausserdem wurden in ALLHAT nach einer Studiendauer von zwei Jahren lediglich 78 – 85% der Patienten mit der vorgesehenen Studienmedikation oder



Antihypertensiva derselben Klasse behandelt. Man könnte einwenden, dass dies nicht geplant war und dass damit die oben genannte 5%-Grenze nicht gilt. Dies wäre allerdings ein ausgesprochen schwaches Argument.

Insgesamt ist es dringend erforderlich, in einer endgültigen Version des Berichts die Kriterien für eine Eskalationstherapie grosszügiger zu handhaben und damit die Datenbasis zu erweitern. Dies wurde in mehreren früheren Stellungnahmen und auch bei der 2007 erfolgten Anhörung mit Nachdruck vorgeschlagen.

### **Wirksamkeitskriterien**

Auch die neue Version des Vorberichts ermöglicht den IQWIG-Autoren kaum Aussagen über die Therapiezufriedenheit der Patienten. Zwar wurden eine vergleichende Studie (ACE-Inhibitor versus Beta-Blocker) zur Lebensqualität sowie eine Untersuchung (AT1-Antagonist versus Calciumantagonist) zu den Aktivitäten des täglichen Lebens diskutiert. Nicht berücksichtigt wurden dagegen Untersuchungen zur Therapietreue und insbesondere zur Häufigkeit von Therapieabbrüchen bei der Behandlung von Hypertonikern in der täglichen Praxis. Relevante Daten über Therapieabbrüche liefert beispielsweise die bereits in der früheren Stellungnahme erwähnte Publikation von Burke et al. (J Hypertens 2006; 24: 1193-1200).

### **Schlussfolgerungen**

Die Verfasser der Version 2.0 des Vorberichts kommen zu dem Schluss: „In der Gesamtschau der Ergebnisse können Diuretika in der Regel als Therapie der ersten Wahl .... angesehen werden“. 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. Für die Betreuung der Hochdruckkranken in Deutschland entstünde ein grosser Schaden, wenn auf

Hochdruckliga



Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL®  
Deutsche Hypertonie Gesellschaft  
Deutsches Kompetenzzentrum Bluthochdruck



der Basis der Version 2.0 des IQWiG-Vorberichts gesundheitspolitische Entscheidungen getroffen würden.

Münster, den 14. 10. 2008

*K. H. Rahm*

### **A 1.13 Deutsche Hochdruckliga e. V.**

**Autor:**

Schunkert, Heribert, Prof. Dr. med.

**Adresse:**

Prof. Dr. Heribert Schunkert  
UK S-H, Medizinische Klinik II  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck



UNIVERSITÄTSKLINIKUM Schleswig-Holstein  
Med. Klinik II Ratzeburger Allee 160 23538 Lübeck

Deutsche Hochdruckliga e.V. DHL®  
Deutsche Hypertonie Gesellschaft

UNIVERSITÄTSKLINIKUM  
Schleswig-Holstein

Campus Lübeck

**Ansprechpartner:** Prof. Dr. med. H. Schunkert  
**Tel:** 0451 / 500-2501  
**Fax:** 0451 / 500-6437  
**E-Mail:** Heribert.Schunkert@uk-sh.de  
**Internet:** www.uk-s-h.de

**Datum:** 07.10.2008/do

## Stellungnahme zum Thema

### „Vorhofflimmern und Therapie des Bluthochdrucks“

#### Präambel

Das Vorhofflimmern stellt eine komplikationsträchtige Begleiterkrankung der essentiellen Hypertonie dar. So ist ein Vorhofflimmern in Assoziation mit dem Bluthochdruck als Ursache in mehr als 15 – 20 % aller cerebralen Insulte anzusehen [1]. Da der arterielle Hypertonus das Risiko für das Auftreten eines chronischen Vorhofflimmerns verdoppelt, leiden aktuell in Deutschland 1.000.000 Patienten an dieser Herzrhythmusstörung, was wiederum durch die noch höhere Zahl von Bluthochdruckpatienten begründet ist. Im nächsten Schritt der kaskadenartigen Krankheitsentwicklung steigert ein Vorhofflimmern das Risiko für den apoplektischen Insult gegenüber der Allgemeinbevölkerung um das 2-7-fache [2]. So kann in Deutschland auch mit 50.000 apoplektischen Insulten im Wege dieser Kausalkette von Hypertonus und Vorhofflimmern allein gerechnet werden. Vor dieser beträchtlichen sozialmedizinischen Bedeutung ist es mir

Universitätsklinikum  
Schleswig-Holstein  
Anstalt des  
öffentlichen Rechts

Vorstandsmitglieder:  
Prof. Dr. Bernd Kremer,  
Dr. Carl Hermann Schleifer



unverständlich, wieso das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) im vorgestellten Vorbericht „Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie“ nicht auf die Entstehung des Vorhofflimmerns unter antihypertensiver Therapie eingeht. Ich möchte daher das IQWiG anregen, in einer Überarbeitung des Vorberichtes auf die differentialtherapeutischen Konsequenzen der Hypertoniebehandlung in Hinblick auf die Entstehung des Vorhofflimmerns einzugehen.

## **Einleitung**

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 [3]. 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 [3, 4]. In einer prospektiven Untersuchung an 2.482 Hypertonikern mit initialem Sinusrhythmus konnte in einem Beobachtungszeitraum von 16 Jahren neben dem Lebensalter nur die hypertoniebedingte linksventrikuläre Hypertrophie als Prädiktor für das Neuaufreten von Vorhofflimmern aufgezeigt werden [4].

Durch Vorhofflimmern und seine v.a. cerebralemبولischen 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 [5, 6].

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 angeschuldete 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 IQWiG 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 Neuaufreten von Vorhofflimmern signifikant um 33% reduzieren kann [7]. 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 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 Neuaufretens von Vorhofflimmern ist bereits in weiteren randomisierten klinischen Studien beschrieben 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 [8, 9, 10, 14, 15]. 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; 1.577 Patienten; 23% Hypertoniker) (Trandolapril 2,8% vs. Placebo 5,3%) [8]. Bei dem Patientenkollektiv der ValHeFT-Studie, in welchem alle Patienten mit ACE-Hemmern vorbehandelt waren, konnte durch den Angiotensin-II-Antagonisten Valsartan

eine zusätzliche Reduktion von neuauftretendem Vorhofflimmern aufgezeigt werden. In einem Kollektiv von 4.395 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 [9]. 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 [10]. Ferner konnte an einem Kollektiv von 107 Patienten (30% Hypertoniker) gezeigt werden, dass eine Kardioversion von Vorhofflimmern unter medikamentöser RAAS-Blockade signifikant häufiger gelingt [11]. Des Weiteren konnte an einem Kollektiv von 196 Patienten (17% Hypertoniker) demonstriert werden, dass sich der Langzeiterfolg nach einer Ablationstherapie von Vorhofflattern unter medikamentöser RAAS-Inhibition deutlich verbessert [12]. Nach erfolgter medikamentöser Kardioversion von Vorhofflimmern war eine Rezidivprophylaxe mit der Kombination von dem Angiotensin-II-Antagonisten Irbesartan und Amiodaron hinsichtlich der Dauer des aufrechterhaltenen Sinusrhythmus signifikant wirksamer als eine Amiodaron-Monotherapie. In einem Kollektiv von 159 Patienten (42% Hypertoniker) hatten nach 254 Tagen Nachbeobachtungszeit nur 20% der Patienten unter Irbesartan-/Amiodaron-Kombination ein Vorhofflimmerrezidiv, wohingegen 54% in der Amiodaron-Monotherapiegruppe ein Rezidiv erlitten [13]. 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 konnte bei 213 Hypertonikern

mit paroxysmalem Vorhofflimmern innerhalb von einem Jahr unter Losartan nur eine Vorhofflimmerrezidivrate von 13% gegenüber 39% in der Amlodipingruppe beobachtet werden [14]. Eine kürzlich publizierte Metaanalyse zeigte eindeutige Vorteile für mit Angiotensin-II-Antagonisten behandelte Patienten bei einer etwa 50%igen Reduktion der Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Vorhofflimmern [15].

### **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 [7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15], 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 Komplika-



tionen 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] Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham study. *Stroke* 1991; 22: 983-8
- [3] Kannel WB et al. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: The Framingham Study. *New Engl J Med* 1982; 306: 1018-1022
- [4] Verdecchia et al. Atrial fibrillation in hypertension: predictors and outcome. *Hypertension* 2003; 41: 218-223
- [5] Kannel et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population based estimates. *Am J Cardiol* 1998; 82: 2-9
- [6] 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
- [7] 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

[8] 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

[9] 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

[10] 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

[11] 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

[12] 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

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

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

[15] 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 relevant Studien, welche nicht im Vorbericht genannt wurden:

Studie	Referenz	Untersuchte Medikation	Patientenkollektiv	Patienten	Inzidenz Vorhofflimmern
LIFE	[6]	Losartan vs. Atenolol	Hypertonus und LVH	9.193	3,5% vs. 5,3%
TRACE	[8]	Trandolapril vs. Placebo	CHF (23% art. HPT)	1.577	2,8% vs. 5,3%
ValHeFT	[7]	Valsartan vs. Placebo	CHF (85% Diuretika; ACE-H.)	4.395	5,3% vs. 7,9%
SOLVD	[9]	Enalapril vs. Placebo	CHF (24% art. HPT; 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

## **A 1.14 Merck Pharma GmbH**

### **Autoren:**

Hohenberger, Thilo

Osowski, Ulrike, Dr.

### **Adresse:**

Dr. Ulrike Osowski

Merck Pharma GmbH

Alsfelderstraße 17

64289 Darmstadt

Insgesamt geht der Vorbericht 2008 sehr viel detaillierter auf die Studienlage ein und begründet einzelne Aspekte ausführlicher. Dies zeigt sich bereits optisch im Umfang des aktuellen Vorberichtes. Leider wurden jedoch die zum IQWiG-Vorbericht 2007 eingereichten Stellungnahmen nur unmaßgeblich in Berichtsplan und Vorbericht 2008 berücksichtigt. Viele Kritikpunkte an dem Vorbericht 2007 müssen daher bestehen bleiben. Darüber hinaus bleiben antihypertensive Wirkstoffgruppen im Vorbericht unberücksichtigt, die sich zum Zeitpunkt des Recherche-Abschlusses (12/2007) auf dem Markt befanden. Die Renin-Antagonisten, deren erster Vertreter (Aliskiren) bereits im September 2007 in den Markt eingeführt wurde, findet keinen Eingang in den Bericht<sup>1</sup>. Dies kann zu Marktverzerrung führen.

Dies gilt sowohl hinsichtlich der Auftragsstellung „Therapie der ersten Wahl“, der Studienselektion, des postulierten Substanzklasseneffektes als auch der fehlenden Relevanz für die Praxis.

Für den Vergleich Kalzium-Antagonisten vs. ACE-Hemmer wurden weder weitere Studien in Version 2.0 eingeschlossen, noch fielen solche weg. Trotzdem beruht die zusammenfassende Darstellung aller vergleichenden Studien (S.196) bzgl. des Myokardinfarktes nun auf 2 Studien statt 3 (Version 1, S. 140), bzgl. des Infarkts auf zwei statt einer Studie. Dies ist nicht nachvollziehbar.

Unklar bleiben darüber hinaus die Gründe, warum MRC und HAPPHY im IQWiG-Vorbericht 2007 nur „leichte Mängel“ (Tab. 7, S. 56) aufwiesen, während Version 2.0 ihnen mit den gleichen Informationen „grobe Mängel“ attestiert (Tab. 8, S. 63). Bereits im IQWiG-Vorbericht 2007 wurden diese Studien wie folgt kommentiert (S. 53f.):

*„Bei der MRC-Studie waren lediglich die Patienten verblindet, nicht jedoch das Studienpersonal. Die übrigen 5 Studien wurden mit einem offenen Design, aber mit einer verblindeten Endpunktauswertung durchgeführt. Die fehlende Verblindung in den Studien mit offenem Design und verblindeter Endpunkterhebung wurde in diesem Bericht nicht als grober Mangel gewertet. Für 2 offene Studien (HAPPHY, MRC) fanden sich keine Informationen zur Verdeckung der Zuteilung, was im Allgemeinen ein relevanter Mangel ist. Die Strukturgleichheit der Gruppen wurde dennoch aufgrund der ausführlichen und zwischen den Gruppen vergleichbaren Angaben zu den Patientencharakteristika zu Studienbeginn als gegeben angesehen, sodass die fehlenden Informationen zur Zuteilungsverdeckung nicht zu einer Abwertung der Studien- und Publikationsqualität führten.“*

Jede in den Vorbericht eingeschlossene Studie wurde hinsichtlich der Studien- und Publikationsqualität bewertet. Der Bericht gibt keinen Aufschluss darüber, wozu die Qualitätsbewertung durchgeführt wurde. Offensichtlich hatte sie keinen Einfluss in die weiteren Analysen und Schlussfolgerungen des Berichtes. Zumindest führen die Bewertungen nicht zu entsprechenden Relativierungen in den Schlussfolgerungen.

## 1. AUFTRAGSDEFINITION

Die Nutzenbewertungen des IQWiG werden für Richtlinienentscheidungen des G-BA herangezogen. Daher ist es unerlässlich, dass die Nutzenbewertung den deutschen Versorgungsalltag in der GKV widerspiegelt. Dies gilt insbesondere auch hinsichtlich des betrachteten Patientenkollektivs, hinsichtlich Alter und Ethnie, das nicht der deutschen Versorgungsrealität entspricht.

*Der Begriff „Therapie der ersten Wahl“ ist weiterhin mehrdeutig und widersprüchlich vom IQWiG dargestellt und interpretiert worden.*

Bereits im Vorbericht 1.0 war der Begriff „Therapie der ersten Wahl“ mehrdeutig verwendet worden. Die Ausführungen im Vorbericht 2.0 tragen nicht zur Klarheit bei. Das IQWiG führt auf S.3 aus, „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“. Somit geht es nicht um die Erstbehandlung. Allerdings liest man wenige Zeilen später als Ziel des vorliegenden Berichtes: „die Effekte einzelner Wirkstoffgruppen zu untersuchen, die daher am Anfang eines Therapieschemas stehen sollen“. Dies ist widersprüchlich und schwächt hierdurch die Aussagekraft des Vorberichts..

*Die bewertete Monotherapie entspricht nicht der Versorgungsrealität.*

In der Regel sind von der essentiellen Hypertonie meist ältere, multimorbide Patienten betroffen. Ihre antihypertensive Therapie muss den (kardiovaskulären) Risikofaktoren und den Begleiterkrankungen angepasst werden. Im Versorgungsalltag werden sie daher in der Regel keine Monotherapie erhalten<sup>2</sup>. Ohnehin kann mit einer Monotherapie nur bei einer Minderheit der Hypertoniker ein Blutdruckziel von <140/90 mmHg erreicht werden<sup>3</sup>.

## 2. KLASSENEFFEKT

*Einzelwirkstoffe werden, unabhängig von ihrer therapeutischen Relevanz, zu Unrecht als Repräsentanten einer Wirkstoffklasse herangezogen,.*

Gerade bei Wirkstoffgruppen von großer pharmakologischer Heterogenität kann es problematisch sein, wenn die Wirksamkeit von Einzelsubstanzen auf die gesamte pharmakologische Substanzgruppe übertragen wird (vgl. Beta-Blocker mit/ohne ISA bei akutem Myokardinfarkt oder in der Sekundärprävention, Bucindolol bei Herzinsuffizienz; Calcium-Antagonisten vom Verapamil-Typ vs. Dihydropyridin-Typ). Eine entsprechende Differenzierung erfolgt pharmakologisch auch bei den ACE-Hemmern sowie die AT1-Antagonisten. Die gilt erst recht für die empfohlene generelle Bevorzugung der Wirkstoffklasse der Diuretika, die auch u.a. das für die Therapie der arteriellen Hypertonie indizierte Furosemid in retardierter Form beinhalten würde.

Auch vom IQWiG selbst wird in dem Vorbericht 2008 wiederholt (S. 70, 208 u.a.) als Begründung für die vorhandene Heterogenität der Ergebnisse auf einen fehlender Klasseneffekt hingewiesen. Dies erscheint umso gravierender als der Vergleich zwischen den verschiedenen Wirkstoffklassen bei einzelnen Parametern häufig nur auf einer Studie beruht. 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.<sup>4</sup>

### 3. ESKALATIONSSCHEMA

*Die Studienselektion des Vorberichts ist hinsichtlich Kombinations- und Eskalationsschema nicht wissenschaftlich begründbar.*

Bei der Wahl einer Kombinationstherapie im Sinne der Eskalation ist es gerade medizinisch von Bedeutung, welche Kombinationspartner gewählt werden, da bei optimaler Kombination synergistische Effekte hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit beobachtet werden können. Gerade diese Synergien sind klinisch gewollt und daher Grundlage für einen fairen Vergleich der Initialtherapie.

Internationaler Standard, vertreten u.a. durch das NICE, akzeptieren hingegen in ihrer Bewertung der blutdrucksenkenden Medikation<sup>5</sup> durchaus Studien mit unterschiedlichen Therapieschemata. Dadurch werden sie dem Versorgungsalltag gerecht.

Völlig unklar wird diese Einschränkung der Therapieschemata durch das IQWiG durch die Ergänzung im Berichtsplan 2.0: „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 Gruppen zutrifft“<sup>6</sup>. Die Festlegung der Grenze von 5% ist willkürlich und nicht durch entsprechende Evidenz begründet.

Hierdurch werden selektiv Therapien bevorzugt und Ergebnisse großer relevanter randomisierter klinischer Studien wie der ANBP-2-Studie, ACCOMPLISH ignoriert. Insbesondere letztere spricht gegen die einseitige Bevorzugung der Diuretika durch das IQWiG<sup>7</sup>.

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<sup>3,8</sup> der zu bevorzugenden Kombinationen. Diese werden in den Eskalationsschemata der Studien umgesetzt und bedingen gerade unterschiedliche Eskalationsschemata in den einzelnen Studienarmen: ASCOT-BPLA<sup>9</sup> berücksichtigt die Leitlinien-Empfehlungen auf Stufe 3/4 des Eskalationsschemas. INVEST<sup>10</sup> 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.3 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.

#### 4. MINDESTFALLZAHLEN UND MINDESTBEOBACHTUNGSDAUER

*Die im Berichtsplan festgelegten Mindestfallzahlen und Mindestbeobachtungsdauer für die Berücksichtigung einzelner Studien erscheinen willkürlich und sind nicht ausreichend begründet.*

Der Berichtsplan sieht vor, dass nur Studien mit Mindestfallzahlen von n=500 und einer Mindestbeobachtungsdauer von einem Jahr bzw. 1000 Patientenjahren für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden und begründet diese Wahl wie folgt: „Bezüglich Morbidität und Mortalität sind insbesondere Studien mit ausreichender Patientenzahl und Studiendauer relevant“. Für die Beurteilung von Morbidität und besonders Mortalität ist eine Studien-/Beobachtungsdauer von nur 1 Jahr viel zu kurz! Im Vorbericht wird die Wahl der Mindeststudiengröße zudem damit begründet, dass „es [...] nicht wahrscheinlich (ist), dass in kürzeren oder kleineren Studien ausreichend viele Hypertonie-Folgekomplikationsereignisse beobachtet werden können, um Unterschiede zwischen den Gruppen zu erfassen“. Auch hier wird keine Evidenz zitiert, auf der diese „Wahrscheinlichkeitsaussage“ basiert. Vielmehr werden zunehmend Methoden weiterentwickelt, um auch Studien in Meta-Analysen zu berücksichtigen, in denen nur vereinzelt Ereignisse beobachtet wurden. Auch diese Studien enthalten wichtige Informationen, die trotz methodischer Schwierigkeiten nicht zu negieren sind. Das Vorgehen des IQWiG weicht von diesen Ansätzen klar ab.

#### 5. INTERPRETATION IM VORBERICHT EINGESCHLOSSENER STUDIEN

*Der IQWiG-Bericht beruht auf Einzelstudien mit Ergebnissen zu wenigen Einzelsubstanzen.*

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. Vom NICE wurden 20 Studien in die Bewertung einbezogen, mit denen insgesamt 146.782 Patienten erfasst wurden. Mehr als 36 % der Daten des IQWiG-Vorberichts 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. Eine Relativierung der Ergebnismessung ist daher unbedingt erforderlich.

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. 57 % 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 Lindholm<sup>11</sup> 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. Aus Studien mit so unterschiedlichen Inzidenzen können keine allgemeingültigen Aussagen zum Nutzen einer Therapie gezogen werden. Dies gilt umso mehr, als in diese Studien hinsichtlich ihres kardiovaskulären Risikos sehr heterogene Patientenkollektive eingeschlossen wurden.

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 getätigt, 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.

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.

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.

Das im Vorbericht des IQWiG dokumentierte Ergebnis der Nutzenbewertung ist nicht geeignet, um eine rational begründete Differentialtherapie der medikamentösen Hypertoniebehandlung zu erreichen. Insbesondere vor dem Hintergrund von ACCOMPLISH ist das Ziel der Nutzenbewertung, nicht aufrecht zu halten, nach der die „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<sup>12</sup>.

## 5.1 BEWERTUNG EINZELNER STUDIEN

### ◆ ALLHAT

ALLHAT lässt aufgrund der antihypertensiven Vorbehandlung der eingeschlossenen Patienten nur eine eingeschränkte Aussage zum Nutzen der Initialtherapie mit unterschiedlichen Wirkstoffgruppen zu. Diese Studie dominiert aufgrund der Patientenzahl in allen Metaanalysen. Bei theoretisch über 500 möglichen Outcome-Kombinationen aus Zielparametern und Wirkstoffen in ALLHAT, verwundert es kaum, wenn nicht wenigsten 30 Outcomes zufällig statistisch signifikant sind.

In der ALLHAT-Studie 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 Behandlungsgruppen<sup>13</sup>. Betablocker waren die bevorzugten Kombinationspartner. Damit belegt ALLHAT die positive Wirkung dieser auch in Leitlinien präferierten Kombination aus Diuretikum und Betablocker<sup>14</sup>. Darüber hinaus zeigt diese Studie eindrucksvoll, wie geographische Faktoren, Therapiegewohnheiten sowie demographische und klinische Basischarakteristika der teilnehmenden Ärzte und Patienten den Therapieerfolg beeinflussen können<sup>15</sup>. 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.<sup>16</sup>

Auch bei anderen Endpunkten fällt die hohe Ereignisrate in ALLHAT auf<sup>17</sup>. 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.<sup>18, 19</sup>

### ◆ 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 gering<sup>20</sup>. 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, MRC-TMH**

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 auf<sup>21</sup> wie auch Metoprololtartrat<sup>22</sup>. Metoprololsuccinat erhielten nur 441 (!) aller Patienten bzw. 3 % der Betablocker-Patienten. Dies muss bei der Nutzenbewertung entsprechend Berücksichtigung finden (siehe auch Abschnitt 2.).

## 5.2 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 (Afro-Amerikanern) vs. Kaukasiern auf. Dies hat dazu geführt, dass die US-Guidelines aktuell 5 unterschiedliche ethnische Gruppen auführen<sup>23</sup>. 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, Afro-Amerikaner, 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 und JNIC-B.

Dieses Problem kann auch durch Subgruppenanalysen nur bedingt gelöst werden, wenn die Ergebnisse für das deutsche Versorgungssystem benutzt werden sollen, insb. wenn ganze Studien mit ausschließlich japanischen (JNIC-B) oder afroamerikanischen (AASK) Hypertonikern in die Analyse einbezogen werden.

## 5.3 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 2006<sup>24</sup>), bei den >65jährigen sogar bei > 50 %. In der Altersgruppe der 35 – 44 jährigen leidet jeder 4. an Hypertonie<sup>25</sup>. Alterungsprozesse führen sowohl zu Veränderungen der Gefäßwand als auch zu einer unterschiedlichen Ansprechbarkeit auf antihypertensive Wirkstoffgruppen<sup>26</sup>. Beta-Rezeptoren-Sensitivität und Affinität nehmen mit dem Alter<sup>27</sup> ab, wie auch die Plasma-Renin-Aktivität<sup>28</sup>. 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). 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.

Dieses Defizit wird vom IQWiG selbst anerkannt in der Diskussion. Dementsprechend müssen diese Punkte auch im Fazit Berücksichtigung finden.

#### **5.4 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 Studien 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 – trotz guter Blutdruckeinstellung - unterschiedliche Risiken<sup>29</sup>. Die 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 jüngere 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 mit einer um 10 % gesenkten zerebrovaskulären bzw. um 7 % gesenkten kardiovaskulären Mortalität einher<sup>30</sup>. Unterstrichen wird der Blutdruckeffekt durch Studien mit unterschiedlichen Blutdruckzielen, z.B. UKPDS-38<sup>31</sup>. 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 ist<sup>25</sup>. 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 and Value erklärt die stärkere Blutdrucksenkung in der Angiotensin-II-Antagonisten-Gruppe die erzielte Risikoreduktion<sup>26</sup>.

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.<sup>32</sup>. 2001 galten Diuretika und Betablocker eindeutig als den Kalziumantagonisten in der Reduktion des Myokardinfarkt-Risikos überlegen<sup>33</sup>. Über die Jahre und alle Analysen hinweg hält sich jedoch die enge Korrelation zwischen systolischem Blutdruck und kardiovaskulärem Risiko.

## **6. 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, insbesondere da aktuelle Studien, diese widerlegen.

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.

Obwohl antihypertensive Wirkstoffe verschiedene Effekte auf die Morbidität und Mortalität bei bestimmten Patientengruppen haben können, ist es nach derzeitigem Kenntnisstand jedoch allgemein akzeptiert dass der günstige Effekt der

Antihypertensiva durch die Blutdrucksenkung an sich bewirkt wird (vgl. Box 10 in ESH/ESC Hypertension Guidelines 2007<sup>3</sup>). Ein Ranking, wie es das Ziel des vorliegenden Vorberichts des IQWiG ist, ist dagegen abzulehnen, da nicht klar ist welches Outcome es bei dem individuellen Patienten aktuell bevorzugt verhindert werden soll. Alle antihypertensiven Wirkstoffklassen haben ihre Pros und Cons. Der Gesamtnutzen der verschiedenen antihypertensiven Wirkstoffe/Wirkstoffklassen differiert insgesamt nur wenig.<sup>34</sup> Durch die individuelle Auswahl des/der Antihypertensiva entsprechend der Risikofaktoren, bereits vorhandener Organschädigungen und Begleiterkrankungen (sog. „compelling indications“ in den ESH/ESC Hypertension Guidelines 2007: Box 11, Tables 6 und 7) lässt sich die antihypertensive Therapie noch weiter optimieren. Grundsätzlich ist jedoch nach den Empfehlungen der ESH/ESC Hypertension Guidelines 2007 (Box 10<sup>3</sup>) jedes zugelassene Antihypertensivum aus den 5 empfohlenen und verfügbaren Antihypertensiva-Klassen (Diuretika; BBs, ACEIs, ARBs, CCBs) zur Einleitung und Erhaltungstherapie der Hypertonie geeignet. Ein „Mittel oder Therapie (Antihypertensiva-Klasse) der ersten Wahl“ kann daher nicht empfohlen werden<sup>34</sup>, sondern jede der empfohlenen Klassen hat spezifische Eigenschaften, Vorteile aber auch Nachteile/Einschränkungen, die sie für bestimmte Bedingungen (Risikofaktoren, bereits vorhandene Organschädigungen, Begleiterkrankungen) als Antihypertensivum besonders oder als weniger geeignet einsetzbar macht („compelling indications“ Box 11, Tables 6 und 7). Es sollte daher keine Klasse generell hervorgehoben („Therapie der ersten Wahl“) oder verbannt werden, sondern jede Klasse kann bevorzugt bei bestimmten Bedingungen vom Arzt eingesetzt werden.

Evidenzbasierte Medizin, wie sie der Nutzen-Bewertung des IQWiG zugrunde liegt, bedeutet, dass in einer medizinischen Behandlungssituation alle für die Entscheidung relevanten Informationen, die die handelnden Personen (Patient und Arzt) selbst mitbringen, unter interner Evidenz zusammenzufassen sind, während die externe Evidenz alle Informationen umfasst, deren Quelle nicht die handelnden Personen, sondern z.B. Publikationen von Studienergebnissen, sind. „Grundverständnis evidenzbasierter Medizin ist es, dass die externe Evidenz die Grundlage für Entscheidungen legt, die durch die interne Evidenz im Sinne einer „Feinjustierung“ auf die individuelle Situation übertragen werden muss.“<sup>35</sup>

Daher sollten bei offensichtlich nur in einzelnen Facetten wenig differierendem nachgewiesenem klinischen Nutzen, das individuelle Patienten Risikoprofil sowie die Patienten-Präferenzen ein sehr viel höheres Gewicht für die Therapieentscheidung erhalten.

Zusammengefasst lässt sich sagen, dass eine medizinisch sinnvolle und nach dem derzeitigen Kenntnisstand möglichst erfolgreiche antihypertensive Therapie Priorität haben sollte, d.h. eine Therapie die wirklich auf den individuellen Patienten zugeschnitten ist. Denn nur so lassen sich die Folgeschäden der Hypertonie, die in den meisten Fällen erst nach vielen Jahren (Jahrzehnten) zu erwarten sind, erfolgreich verhindern und somit auch eine langfristige Kostensenkung im Gesundheitswesen erreichen. Ein Ranking der Wirkstoffklassen ist nicht möglich. Dies gilt umso mehr, als die herangezogenen Studien nicht die deutsche Versorgungsrealität abbilden.

**Stellungnahme Merck Pharma GmbH zum Vorbericht des IQWiG  
„Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver  
Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit  
essentieller Hypertonie“  
[Auftrag A05-09; Version 2008]**



**REFERENZEN:**

- <sup>1</sup> Fachinformation Rasilez
- <sup>2</sup> Hansson L, Zanchetti A, Carruthers SG, Dahlof B, Elmfeldt D, Julius S, Menard J, Rahn KH, Wedel H, Westerling S. Effects of intensive bloodpressure lowering and low-dose aspirin in patients with hypertension: principal results of the Hypertension Optimal Treatment (HOT) randomised trial. *Lancet* 1998;351:1755–1762.
- <sup>3</sup> European Society of Hypertension, European Society of Cardiology. 2007 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 2007; 28: 1462 - 1536
- <sup>4</sup> Brewster LM, van Montfrans GA, Kleijnen J. Systematic Review: Antihypertensive drug therapy in black patients. *Ann Intern Med* 2004; 141: 614 – 627
- <sup>5</sup> NICE. NICE clinical guideline 34. Hypertension. Management of hypertension in adults in primary care. June 2006. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG034NICEguideline.doc> (12.12.2007)
- <sup>6</sup> Berichtsplan A05-09, Version 2.0; S. 6 f.
- <sup>7</sup> Kjeldsen SE, Oparil S, Narkiewicz K, Hedner T. A stunning day in hypertension research - Results of ONTARGET, ACCOMPLISH and HYVETA. *Blood Pressure* 2008; 17: 68
- <sup>8</sup> Deutsche Hochdruckliga, Deutsche Hypertonie Gesellschaft. Leitlinien zu Diagnostik und Behandlung der arteriellen Hypertonie. 2008. Download: <http://leitlinien.net/046-001.pdf>
- <sup>9</sup> 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
- <sup>10</sup> 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.
- <sup>11</sup> 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.
- <sup>12</sup> Vorbericht 2.0, S. 3
- <sup>13</sup> 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.
- <sup>14</sup> Weber MA. The ALLHAT Report: A Case of Information and Misinformation. *J Clin Hypertens* 2003; 5: 9
- <sup>15</sup> 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.
- <sup>16</sup> Williams B. The year in hypertension. *JACC* 2006; 48:1705
- <sup>17</sup> Weber MA. The ALLHAT report: A case of information and misinformation. *J Clin Hypertens* 2003; 5: 9
- <sup>18</sup> 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
- <sup>19</sup> Hebert LA, Rovin BH, Hebert JC. The design of ALLHAT may have biased the study's outcome in favour of the diuretic cohort. *Nature Clin Pract Nephrol* 2007; 3: 60-61
- <sup>20</sup> 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
- <sup>21</sup> 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
- <sup>22</sup> Agewall S, Kendall M. Treatment with  $\beta$ -blockers – the value of an even plasma concentration over 24 h. *J Clin Pharm Ther* 1997; 22:171
- <sup>23</sup> 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
- <sup>24</sup> RKI Gesundheitsbericht 2006
- <sup>25</sup> Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S., Hense HW, Joffres M, Katarinen 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
- <sup>26</sup> 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

**Stellungnahme Merck Pharma GmbH zum Vorbericht des IQWiG  
„Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver  
Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit  
essentieller Hypertonie“  
[Auftrag A05-09; Version 2008]**



- 
- <sup>27</sup> Feldman RD, Limbird LE, Nadau J, Robertson D, Wood JJ. Alterations in leucocyte  $\beta$ -receptor affinity with aging. *NEJM* 1984; 310: 815 – 9
- <sup>28</sup> Sowers JR, Lester M. Hypertension, hormones, and aging. *J Lab Clin Med* 2000;135:379-86
- <sup>29</sup> 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
- <sup>30</sup> 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
- <sup>31</sup> Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317(7160): 703-713.
- <sup>32</sup> 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
- <sup>33</sup> 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.
- <sup>34</sup> Mancia G, Zancchetti A. Choice of antihypertensive drugs in the European Society of Hypertension–European Society of Cardiology guidelines: specific indications rather than ranking for general usage. *Journal of Hypertension* 2008, 26:164–168
- <sup>35</sup> Windeler J. Methodische Grundlagen einer evidenzbasierten Medizin. *Gesundheitswesen* 2008; 70: 418-430

## **A 1.15 MSD Sharp & Dohme GmbH**

### **Autoren:**

Bestehorn, Kurt, Dr. med.

Krobot, Karl J., Dr. med.

Lang, Thomas, Dr. med.

Smolka, Wenefrieda, Dr. med.

### **Adresse:**

Dr. med. Karl J. Krobot

MSD Sharp & Dohme GmbH

Lindenplatz 1

85540 Haar

**Auftragsnummer:** --- A05-09 --- --- Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie ---

Wir nehmen zur LIFE-Studie, zur Zielgröße Vorhofflimmern, zu den Schadenspotentialen, zu den Konsequenzen differentieller Therapietreue und schließlich zur Evidenzlage für die Gruppe der Angiotensin-II -Antagonisten wie folgt Stellung. Zitate aus IQWiG-Publikationen setzen wir kursiv.

## **1. LIFE-Studie**

### **a. Blutdruckunabhängiger Zusatznutzen**

Durch geeignete, international veröffentlichte, wissenschaftliche Untersuchungen ist in aller Detailtiefe ausgeschlossen, daß der Zusatznutzen, der in LIFE gesehen wurde, auf Unterschiede im Blutdruck bzw. in der antihypertensiven Begleitmedikation zurückgehen könnte.

Devereux et al, 2007, zeigten, daß es über die volle Nachbeobachtungszeit keine Unterschiede im Blutdruck bzw. in der Begleitmedikation gab, welche die Unterschiede in den klinischen Ergebnissen in der LIFE-Studie erklären könnten<sup>1</sup>. Insbesondere der prognostisch besonders relevante mittlere arterielle Druck<sup>2</sup> war unter Atenolol über die gesamte Zeit gemittelt numerisch sogar niedriger (0,1 mmHg) als unter Losartan. Diuretikagaben in Prozent der Nachbeobachtungszeit (72% unter Losartan, 70% unter Atenolol) waren ebenfalls nahezu identisch; eine diesbezügliche Adjustierung bestätigte das Ergebnis der Hauptanalyse. Die Arbeit von Devereux et al, 2007, hatten wir in der wissenschaftlichen Anhörung zitiert und am 08.06.2007 übersandt.

Inzwischen wiesen Bang et al., 2007, mittels 24-Stunden-Blutdruckprofilen nach, daß die Blutdrucksenkung in beiden Randomisierungsarmen sogar über Tag und Nacht verteilt vergleichbar war<sup>3</sup>. Dies veranlaßte Kjeldsen et al., 2007, zu einer abschließenden, synoptischen kritischen Würdigung des blutdruckunabhängigen Zusatznutzens in LIFE, insbesondere auch im Vergleich zu anderen Studien<sup>4</sup>. Wir bitten, diese Daten im Endbericht darzustellen.

~~Entsprechend überholte Passagen bitten wir zu streichen: "Die erhobenen systolischen Blutdruckwerte scheinen jedoch nach der grafischen Darstellung in der Publikation unter Angiotensin-II-Antagonisten durchgehend um einige mm Hg niedriger zu liegen. In der Angiotensin-II-Antagonisten-Gruppe erhielten 50 % vs. 43 % in der Beta-Blocker-Gruppe die doppelte Dosis der Prüfsubstanz. Außerdem erhielten 44 % in der Angiotensin-II-Antagonisten-Gruppe vs. 38 % in der Beta-Blocker-Gruppe zusätzlich ein Diuretikum. Aufgrund der ungleichen Verteilung der verabreichten zusätzlichen Antihypertensiva ließ sich weder eine verbesserte Blutdrucksenkung noch ein spezifischer blutdruckunabhängiger Vorteil für den Angiotensin-II-Antagonisten ableiten. Möglicherweise lag in der Angiotensin-II-Antagonisten-Gruppe eine strenger an den Normwerten orientierte Blutdruckeinstellung vor. Darauf wies auch die erhöhte Hypotonieneigung in dieser Gruppe hin".~~

**Auftragsnummer:** --- A05-09 --- --- Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie ---

## **b. Kombinierte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität**

Entgegen der Darstellung auf Seiten 122 und 324 des Vorberichtes: *"Für den Vergleich Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten war keine interpretierbare Schätzung des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts möglich, da in der LIFE-Studie die Zahl der Patienten durch Ereignisse voraussichtlich um mehr als 10 % überschätzt wird oder die Differenz der Überschätzung voraussichtlich mehr als 5 % ausmacht"* kann die Zahl der Patienten mit kombiniertem Endpunkt direkt dem Abstract bzw. Tabelle 3 der Originalpublikation von Dahlhöf et al., 2002, entnommen und anstelle des kursiv gesetzten Zitates in das Kapitel 5.3.2.4. sowie in die Tabelle 34 des Berichtes aufgenommen werden: 508 von 4605 Patienten in der Losartangruppe, 588 von 4588 Patienten in der Atenololgruppe, adjustierte hazard ratio 0,87, 95% CI 0,77-0,98; p=0.021.

Des Weiteren sind die Ergebnisse zur kombinierten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität, dem primären Endpunkt der LIFE-Studie, ins Fazit aufzunehmen, da das Argument der Mehrfachzählung weder für die LIFE-Studie noch für den Gruppenvergleich der Beta-Blocker mit den Angiotensin-II-Antagonisten zutrifft; im Gegenteil, die Daten sind publiziert (s. o.)

Von einer potentiellen Mehrfachzählung (HAPPY, INSIGHT, SHELL; JMIC-B, MOSES; UKPDS-39) sind nur sechs Studien betroffen; die Zahl der Patienten mit kombiniertem Endpunkt in den beiden Armen dieser sechs Studien wäre also durch Autorenanfrage leicht zu ermitteln. Wir gehen davon aus, daß eine solche initiiert ist bzw. wird und die Ergebnisse zu den kombinierten Endpunkten dieser Studien ebenfalls ins Fazit aufgenommen werden.

## **c. Vorbericht, Tabelle 43:**

Dort, wo zur Charakterisierung der LIFE-Studie die Fußnote "dd" vergeben wurde, ist die Fußnote "m" zu ergänzen. Umgekehrt fehlt dort, wo die Fußnote "m" erteilt wurde, die Fußnote "dd". Für den Endpunkt "Wiederbelebung nach Herzstillstand" sind beide Fußnoten, "m" und "dd", zu vergeben.

## **2. ANBP-2, Anteil der Patienten mit ungleich geplantem Eskalationsregime**

Die eigentliche Frage, wieviele Patienten in der ACE-Hemmer-Gruppe innerhalb der Eskalationsstufe 3 ein Diuretikum erhielten, ist unbeantwortet: *"Aufgrund des PROBE-Designs kann nicht beantwortet werden, wie viele Patienten in der ACE-Hemmer-Gruppe innerhalb der Eskalationsstufe 3, wie im Protokoll definiert, ein Diuretikum erhielten"* (S. 308 des Vorberichtes). Wir bitten daher um präzise Abklärung und die ungekürzte Korrespondenz mit den Autoren im Abschlußbericht. Sollte sich die Frage als nicht abklärbar herausstellen, wäre die Studie einzuschließen.

Die Anzahl der Patienten, die in ANBP-2 in der ACE-Hemmer-Gruppe am Ende der Nachbeobachtung ein Diuretikum erhielten (24%), tut nichts zur Sache; diese Patienten können vor oder nach der dritten Eskalationsstufe ein Diuretikum erhalten

**Auftragsnummer:** --- A05-09 --- --- Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie ---

haben. Zum Beispiel erhielten ebenfalls 24% der Patienten im ACE-Hemmer-Arm der ALLHAT-Studie<sup>5</sup> nach fünf Jahren ein Diuretikum zusätzlich zum ACE-Hemmer (15,7%) bzw. ausschließlich (8,5%).

Vielmehr geht es laut Vorbericht ausschließlich um den Anteil der Patienten in ANBP-2, die in Stufe 3 ein Diuretikum erhielten; dort, wo das Eskalationsschemata laut Protokoll ungleich geplant war.

Allerdings ist das im Vorbericht gesetzte Limit (5% der Patienten) für die ungleich geplanten Gruppen nicht medizinisch/epidemiologisch begründet. Ein valides Limit sollte aus einem Rational abgeleitet sein. Beide, Limit und valides Rational, wären nachzureichen.

### **3. Zielgröße Vorhofflimmern**

Auf S. 12 des ersten Vorberichtes waren "Arrhythmien" noch zu "schweren kardialen Komplikationen" erhoben.

In der Anhörung vom 5. Juni 2007 bestätigte Prof. Sawicki, daß Unterschiede zwischen den Medikamentengruppen bezüglich des Neuauftretens von Vorhofflimmern von Bedeutung sei: *"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 (S. 422)".*

Im aus der Anhörung resultierenden Berichtsplan hieß es allerdings: *"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".*

Im jetzt vorliegenden Vorbericht wird Vorhofflimmern überhaupt nicht mehr erwähnt. Eine Begründung wird nicht geliefert. Vermutlich, weil die Zielgröße nur "in einzelnen Publikationen" bzw. in anderen Endpunkten "mit berichtet" sei (S. 16).

Dem halten wir entgegen, daß Vorhofflimmern ein signifikantes Krankheitsgeschehen an sich ist; eine Morbidität, welcher sich eine valide Analyse nicht einfach "entledigen" darf. Auf die Lebensqualität zum Beispiel wirken viele Faktoren ein; der isolierte Beitrag des Vorhofflimmerns wäre gar nicht erkennbar. Umgekehrt wären Schlaganfälle nur eine der vielen Konsequenzen des Vorhofflimmerns.

Vorhofflimmern ist im Alter vielfach permanent und kann führen zu

**Auftragsnummer:** --- A05-09 --- Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie ---

- Schlaganfällen, eben auch jenseits der Studiendauer, weil irreversibel
- Wiederholten Schlaganfällen beim gleichen Patienten, nicht erfaßt in Analysen der Zeit bis zum Erstereignis
- Erheblicher, permanenter Leistungseinschränkung
- Arztbesuchen zur Diagnostik und Therapie des Vorhofflimmerns
- Arztbesuchen zur Prophylaxe der Komplikationen des Vorhofflimmerns
- Arztbesuchen zur Diagnostik und Therapie der Komplikationen der Prophylaxe von Komplikationen des Vorhofflimmerns
- Antikoagulantieneinsatz mit u. U. schwerwiegenden Folgen: Blutungen; Interaktionen (siehe Fachinformationen)
- Furcht vor Folgen des Vorhofflimmerns bzw. der Antikoagulation.

Jedem Arzt ist die Bedeutung von Vorhofflimmern für seine Patienten klar. Sich des Endpunktes "zu entledigen" wäre praxisfern.

Wir beantragen daher erneut, ins Fazit aufzunehmen, daß in der LIFE-Studie ein Zusatznutzen in Form seltener auftretenden Vorhofflimmerns bestand (6,8 vs. 10,1 Ereignisse pro 1000 Personenjahre unter Losartan bzw. Atenolol; relatives Risiko 0,67, 95% Konfidenzintervall 0,55-0,83;  $p < 0,001$ )<sup>6</sup>.

#### 4. Berücksichtigung der Schadenspotentiale im Fazit

##### a. Angiotensin-II-Antagonisten gegenüber Beta-Blockern

Auf S. 147 des Vorberichtes findet sich korrekt dargestellt: "In der LIFE-Studie der Anteil der Patienten, die aufgrund unerwünschter Ereignisse, sowie jener Anteil der Patienten, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die als mit der Studienmedikation in Zusammenhang stehend gewertet wurden, die Therapie abgebrochen haben, in der Beta-Blocker-Gruppe im Vergleich zur Angiotensin-II-Antagonisten-Gruppe statistisch signifikant höher. Ein Großteil der berichteten unerwünschten Ereignisse wie Bradykardie, periphere Ödeme, Pneumonien, Dyspnoe, Abgeschlagenheit, sexuelle Dysfunktion und Kältegefühl in den Extremitäten trat statistisch signifikant häufiger in der Beta-Blocker-Gruppe auf."

III, 2002	Atenolol	k A	schwerwiegende Ereignisse	11% 6% [95% CI]	Bradykardie	k A	Pneumonie	Benommenheit	sexuelle Dysfunktion	Angio-ödem	Allergische
	18% 13% p = 0,0001		1% 5% p = 0,087	p = 0,0001	9% 1% p = 0,0001		6% 5% p = 0,018	16% 17% p = 0,247	5% 4% p = 0,009	1% p = 0,23	6% 2% p = 0,0002
					Hypotonie		Dyspnoe	Schlafstörungen	Rückenschmerzen		Hyperurikämie
					2% 3% p = 0,001		14% 10% p = 0,0001	1% 1% p = 0,333	10% 12% p = 0,004		2% 5% p = 0,007
					periphere Ödeme		Erkält.	Algeschlagenheit	Kältegefühl in den Extremitäten		
					11% 12% p = 0,002		2% 3% p = 0,22	17% 15% p = 0,001	6% 4% p = 0,0001		
					Brustschmerz				Katzenome		
					10% 11% p = 0,068				7% 8% p = 0,118		

**Auftragsnummer:** --- A05-09 --- --- Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie ---

Dies widerlegt die Aussage auf S. 202 des Vorberichtes: *"In der Zusammenschau der berichteten Ergebnisse zeigte sich generell eine mangelhafte Datenlage hinsichtlich der Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse, schwerer unerwünschter sowie therapieassoziiertes Ereignisse. [...] Für keine der untersuchten Wirkstoffsubstanzen lässt sich daraus ein klarer statistischer Vorteil hinsichtlich eines vorteilhafteren Nebenwirkungsprofils ableiten."*

Vielmehr ist der Verträglichkeitsvorteil der Angiotensin-II-Antagonisten gegenüber Beta-Blockern klar belegt und ins Fazit aufzunehmen. Daß Nebenwirkungen "bereits bekannt seien" spricht nicht gegen, sondern für das Erfordernis, sie ins Fazit aufzunehmen: *"Bei der Gegenüberstellung von Nutzen oder Schaden der untersuchten Wirkstoffgruppen waren lediglich bereits bekannte Nebenwirkungen zusammenfassbar"* (Vorbericht S. 202).

#### **b. Diuretika**

*"Ein Zusatznutzen oder Schaden kann aus diesen Ergebnissen, zumal es sich lediglich um Änderungen der Laborwerte handelt, jedoch nicht abgeleitet werden"* (Fazit S. 229).

Wir zitieren Elliott et al., 2007, Abb. 3, wonach von 100 neuen Fällen von Diabetes mellitus im zeitlichen Zusammenhang mit einer Diuretikagabe 77 Fälle spontan und 23 Fälle durch das Diuretikum induziert sind<sup>7</sup>. Demnach ist im Fazit des Endberichts darauf hinzuweisen, daß neue Fälle von Diabetes unter Diuretika schon alleine deshalb für Patient und Arzt relevant sind, da sie differentialdiagnostisch auf einen spontanen vs. medikamenteninduzierten Diabetes hin abzuklären sind.

Auch halten wir aufrecht, daß es Hinweise gibt, daß Blutglukose-Anstiege unter Beta-Blockern/Diuretika das makrovaskuläre Risiko erhöhen<sup>8</sup> bzw. Blutglukose-Senkungen das makrovaskuläre Risiko reduzieren<sup>9, 10</sup>, vorausgesetzt, es wird 10 bis 20 Jahre, d. h. erheblich länger als übliche fünf Jahre nachbeobachtet. Auch dies ist im Fazit des Endberichtes festzuhalten.

#### **5. Patientenrelevante Konsequenzen differentieller Therapietreue**

Wir stimmen zu, daß *"das Wissen um Nebenwirkungen bei der Verschreibung eines Antihypertensivums in der Praxis große Bedeutung hat, weil anzunehmen ist, dass durch die Bevorzugung der nebenwirkungsärmeren Substanz bei angenommener äquivalenter Wirksamkeit auch die Therapietreue der Patienten gesteigert werden kann"* (S. 218 des Vorberichtes).

Therapietreue läßt sich jedoch wegen des Hawthorne-Effektes nicht prospektiv ableiten: Selbst in pragmatisch durchgeführten Prüfungen brechen prospektiv nur etwa 10% der Patienten pro Jahr eine antihypertensive Therapie ab, während es retrospektiv bereits nach sechs Monaten ca. 50% bis 60% sind<sup>11, 12</sup>. Diese Verzerrung durch sozial angepaßtes Verhalten in prospektiven Untersuchungen wiegt weitaus schwerer, als sogenanntes "residual confounding" in retrospektiven Studien hoher

**Auftragsnummer:** --- A05-09 --- --- Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie ---

Güte je wiegen könnte. Soll folglich praktischer Nutzen beschrieben werden, sind die Ergebnisse randomisierter Studien zur Wirksamkeit und Sicherheit und die Konsequenzen differentieller Adhärenz im Alltag synoptisch zu werten.

In allen retrospektive Untersuchungen mit Angiotensin-II-Antagonisten<sup>11-19</sup> fand sich eine konsistente Rangordnung: bei Angiotensin-II-Antagonisten war die Anwendungsdauer am längsten, bei Diuretika war sie am kürzesten.

In der bisher größten und längsten Studie<sup>20</sup> wurden 109.454 Patienten mit neu diagnostizierter Hypertonie bis zu neun Jahre lang nachbeobachtet. Der adjustierte Anteil der Patienten, welche die Therapie nach einem Jahr abbrachen, 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).

Aber auch wenn man der Annahme folgt, eine verbesserte Compliance an sich sei noch kein patientenrelevanter Nutzen, ein Vorteil entstünde erst, wenn die verbesserte Compliance zu besseren Ergebnissen bezüglich patientenrelevanter Endpunkte führe<sup>21</sup>, ist ein solcher durch geeignete Untersuchungen belegt:

- Bis zu 70% der Patienten, die eine Erstlinientherapie mit Diuretika abbrechen, bleiben unbehandelt<sup>20</sup>, mit zweifelsfrei höherem Herz-Kreislauf-Risiko als behandelt.
- Dieses erhöhte Herz-Kreislauf-Risiko nach Abbruch einer antihypertensiven Therapie wurde kürzlich auch direkt nachgewiesen: 1,15-fach (95% CI 1.00–1.33) erhöht für Herzinfarkte, und 1.28-fach (95% CI 1.15–1.45) erhöht für Schlaganfälle<sup>22</sup>.

Hasford et al., 2007, folgern daher zu Recht<sup>17</sup>: "Our findings give rise to doubts as to whether the current approach of evaluating the effectiveness and efficiency of antihypertensive drugs, which is based almost exclusively on randomized trials and numbers needed to treat, can provide externally valid results when the results of scientifically sound studies of persistence are not included".

Das Fazit des Berichtes muß sich daher dieser hochwertigen Evidenz stellen.

## **6. Evidenzlage für Angiotensin-II-Antagonisten relativ zu anderen Wirkstoffklassen**

*Fazit S. 229: Für die Angiotensin-II-Antagonisten lagen insgesamt die wenigsten direkten Vergleichsstudien vor. Insgesamt wurden nur 3 relevante Studien zu dieser Wirkstoffgruppe identifiziert.*

**Auftragsnummer:** --- A05-09 --- --- Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie ---

Wie im Vorbericht auf S. 60 beschrieben, werden alle relevanten Studien einer Qualitätsbewertung unterzogen. Studien, deren Qualität mit groben Mängeln behaftet ist, werden laut IQWiG als fragwürdig bezüglich ihrer Gesamtaussage angesehen.

Da nur Studien ohne bzw. mit leichten Mängeln für eine verlässliche Aussage herangezogen werden können, sollte ein Vergleich der Anzahl der verfügbaren Studien zwischen den einzelnen Substanzgruppen differenzierter erfolgen. Bei einer genauen Betrachtung stellt man fest, daß die Angiotensin-II-Antagonisten sowohl anhand der Patientenzahlen als auch anhand der Studienanzahl mit anderen Substanzgruppen vergleichbar sind.

Unter der Maßgabe einer akzeptablen Qualität wurden folgende Patienten- bzw. Studienzahlen aus den im Vorbericht aufgeführten Studien ermittelt:

1. Kalzium-Antagonisten	22350 Patienten	1. Kalzium-Antagonisten	7 Studien
2. Diuretika	18860 Patienten	2. <b>Angiotensin-II-Antagonisten</b>	3 Studien
3. <b>Angiotensin-II-Antagonisten</b>	<b>12964 Patienten</b>	2. Diuretika	3 Studien
4. ACE-Hemmer	9725 Patienten	2. ACE-Hemmer	3 Studien
5. Beta-Blocker	6186 Patienten	2. Beta-Blocker	3 Studien

Dieses Ergebnis zeigt, daß Angiotensin-II-Antagonisten im Bereich der Hypertonie sogar besser untersucht sind als einige erheblich ältere Antihypertensiva-Klassen. Das eingangs kursiv gesetzt Zitat ist daher aus unserer Sicht nicht haltbar.

## **7. Kosteneinsparende Erstlinienkombinationstherapien**

Wir halten aufrecht, daß eine initiale antihypertensive Kombinationstherapie, welche einen Angiotensin-II-Antagonisten (Losartan) enthält, den Kostenträgern und somit uns allen in Deutschland bei hypertensiven Patienten mit Typ II Diabetes mellitus und Nephropathie innerhalb von dreieinhalb Jahren EURO 294 Mio. (nach Abzug der Medikationskosten) erspart. Details finden sich unter Punkt 1 unserer Stellungnahme vom 20. März 2007.

Wir sind daher der Meinung, daß es auf S. 3 des Berichtes nicht genügt zu sagen, *"weiter ist es nicht Ziel, eine Aussage hinsichtlich möglicher Präferenzen für eine Mono- oder Kombinationstherapie als Therapie der ersten Wahl zu treffen"*.

Vielmehr halten wir es für nötig, die von der Untersuchung einer initialen Monotherapie ausgenommenen Populationen explizit zu benennen.

**Auftragsnummer:** --- A05-09 --- --- Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie ---

## Referenzen

1. Devereux RB, de Faire U, Fyhrquist F, et al. Blood pressure reduction and antihypertensive medication use in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension (LIFE) study in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. *Current medical research and opinion* 2007;23(2):259-70.
2. Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. 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(9349):1903-13.
3. Bang LE, Wiinberg N, Wachtell K, et al. Losartan versus atenolol on 24-hour ambulatory blood pressure. A LIFE substudy. *Blood pressure* 2007;16(6):392-7.
4. Kjeldsen SE, Oparil S, Narkiewicz K, Hedner T. Ambulatory blood pressure adds to explaining benefits of AT-1 receptor blockade in the treatment of left ventricular hypertrophy. *Blood pressure* 2007;16(6):344-6.
5. 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):2981-97.
6. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, 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. *Journal of the American College of Cardiology* 2005;45(5):712-9.
7. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007;369(9557):201-7.
8. 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 (Clinical research ed)* 2003;326(7391):681.
9. Gaede P, Lund-Andersen H, Parving HH, Pedersen O. Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes. *The New England journal of medicine* 2008;358(6):580-91.
10. Nathan DM, Cleary PA, Backlund JY, et al. Intensive diabetes treatment and cardiovascular disease in patients with type 1 diabetes. *The New England journal of medicine* 2005;353(25):2643-53.
11. Bloom BS. Continuation of initial antihypertensive medication after 1 year of therapy. *Clinical therapeutics* 1998;20(4):671-81.
12. 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. *Journal of human hypertension* 2005;19(8):607-13.
13. 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. *Clinical therapeutics* 2001;23(12):1999-2010.
14. Degli Esposti E, Sturani A, Di Martino M, et al. Long-term persistence with antihypertensive drugs in new patients. *Journal of human hypertension* 2002;16(6):439-44.
15. 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. *Clinical therapeutics* 2002;24(8):1347-57; discussion 6.
16. 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. *Pharmacoepidemiology and drug safety* 2005;14(11):795-803.
17. Hasford J, Schroder-Bernhardi D, Rottenkolber M, Kostev K, Dietlein G. Persistence with antihypertensive treatments: results of a 3-year follow-up cohort study. *Eur J Clin Pharmacol* 2007;63(11):1055-61.
18. 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. *Journal of hypertension* 2005;23(11):2093-100.
19. Van Wijk BL, Klungel OH, Heerdink ER, de Boer A. Rate and determinants of 10-year persistence with antihypertensive drugs. *Journal of hypertension* 2005;23(11):2101-7.
20. 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. *Journal of hypertension* 2006;24(6):1193-200.
21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Fixe Kombinationen aus Kortikosteroiden und lang wirksamen Beta-2-Rezeptoragonisten zur inhalativen Anwendung bei Patienten mit Asthma bronchiale. Abschlussbericht A05-13. Köln: IQWiG; 2007.
22. Breekveldt-Postma NS, Penning-van Beest FJ, Siiskonen SJ, et al. The effect of discontinuation of antihypertensives on the risk of acute myocardial infarction and stroke. *Current medical research and opinion* 2008;24(1):121-7.

## **A 1.16 Novartis Pharma GmbH**

### **Autoren:**

Färber, Lothar, PD Dr.

Klebs, Sven, Dr.

Sieder, Christian

Wasmuth, Timo

### **Adresse:**

PD Dr. Lothar Färber

Novartis Pharma GmbH

Roonstraße 25

90429 Nürnberg

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

**Zusammenfassung**

In der vorliegenden Version 2.0 des Vorberichtes kommt das IQWiG im Rahmen der Nutzenbewertung der Antihypertensiva zu der Schlussfolgerung, dass „Diuretika in der Regel als Therapie der ersten Wahl im Sinne der Fragestellung des vorliegenden Berichtes angesehen werden“ (S. 227). Diese Schlussfolgerung unterscheidet sich inhaltlich nicht von der des Vorberichtes 1.0 vom 12.02.2007. Trotz unzähliger methodischer und studienspezifischer Kritikpunkte, die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zur Version 1.0 des Vorberichtes beim IQWiG eingegangen sind, ignoriert das IQWiG nach wie vor internationale Standards sowie die gültigen Leitlinien deutscher und europäischer Fachgesellschaften. Nach wie vor erfolgt keinerlei differenzierte Schlussfolgerung im Sinne einer Berücksichtigung differenzialtherapeutischer Aspekte. Die Fragestellung, die beantwortet werden soll, bleibt unklar und geht an der Versorgungsrealität vorbei. Die so vereinfacht und pauschaliert getroffene Schlussfolgerung des IQWiG trifft für die Mehrheit der deutschen Hypertoniker aufgrund von für die Therapieauswahl zu berücksichtigenden Komorbiditäten sowie der Notwendigkeit einer Kombinationstherapie nicht zu. Patientenrelevante Parameter wie Therapietreue und Verträglichkeit, die mit entscheidend für den Therapieerfolg sind, finden keine adäquate Berücksichtigung. Die Bedeutung der unter Diuretika erheblich höheren Diabetesinzidenz wird nach wie vor nicht erkannt, obwohl die Evidenz für das deutlich erhöhte Risiko für mikro- und makrovaskuläre Erkrankungen bei Diabetikern in den letzten eineinhalb Jahren weiter zugenommen hat. Die Aussage, dass zu Sartanen die wenigsten Daten aus direkten Vergleichsstudien vorlägen, ist alleinig auf die artefiziellen Ein- und Ausschlusskriterien des IQWiG zurückzuführen.

Wir sind daher der Meinung, dass die für Diuretika beanspruchte exponierte Stellung gegenüber den anderen Wirkstoffklassen in keinster Weise wissenschaftlich gerechtfertigt ist und fordern die Anerkennung der Sartane sowie der anderen Substanzklassen als gleichberechtigte Therapeutika der ersten Wahl unter Berücksichtigung differenzialtherapeutischer Aspekte entsprechend der gültigen Leitlinien.

**1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien**

**1.1 ALLHAT**

Die ALLHAT-Studie weist einige erhebliche Mängel auf, die in unserer Stellungnahme zur Version 1.0 des Vorberichtes ausführlich aufgeführt wurden. Daher beschränken wir uns hier auf die kurze Zusammenfassung unserer Argumentationspunkte:

Das Studiendesign begünstigt von vornherein den Diuretika-Arm. Die eingesetzten Wirkstoffkombinationen sind weder pharmakologisch sinnvoll noch entsprechen sie der gängigen ärztlichen Praxis. Positiv ist die differenzierte Betrachtung des ethnischen Gesichtspunktes in Version 2.0 des Vorberichtes. Die Adjudizierung der Herzinsuffizienz als Endpunkt erfolgte nicht adäquat, da kein unabhängiges Endpunkt-Komitee eingesetzt wurde. Fehlinterpretationen dieses Endpunktes durch Detektion einer latent vorbestehenden Herzinsuffizienz nach Umsetzen von einer Vortherapie mit Diuretikum oder/ und ACE-Hemmer auf Amlodipin sind nicht ausgeschlossen, ebenso wenig Fehlinterpretationen von unter Amlodipin auftretenden Ödemen als Herzinsuffizienz.

Diese erheblichen Mängel finden in der Interpretation der Daten und in der Schlussfolgerung des IQWiG keinerlei Berücksichtigung.

## **2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien**

(Auf diesen Punkt gehen wir im 4. Abschnitt ein)

## **3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität**

(Auf diesen Punkt gehen wir im 4. Abschnitt ein)

## **4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung.**

### **4.1 Berücksichtigung internationaler Standards und Leitlinien**

Entgegen den Vorgaben des SGB V wurden aus unserer Sicht auch im überarbeiteten Vorbericht internationale Standards nicht ausreichend berücksichtigt – ein Kritikpunkt, der von mehreren Seiten bereits im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum Vorbericht 1.0 vorgebracht wurde. Entsprechende Kritikpunkte werden zwar formal vom IQWiG aufgenommen und auch umfangreich diskutiert, was wir grundsätzlich begrüßen. Allerdings bleibt es dann auch bei der Darstellung von Unterschieden in der Vorgehensweise z.B. im Vergleich zu anderen internationalen Instituten. In entscheidenden Punkten erfolgt keine Darlegung der Gründe, warum ein abweichendes Vorgehen des IQWiG adäquat und notwendig ist.

Konkret möchten wir erneut auf die vom IQWiG erwähnte NICE-Leitlinie verweisen. Wie das IQWiG im Vorbericht 2.0 korrekterweise schreibt, wurde im Rahmen der Erstellung dieser Leitlinie auch der Surrogatparameter Blutdrucksenkung zur Klärung der Frage nach dem Nutzen der verschiedenen Wirkstoffklassen bei der Behandlung von unter 55-Jährigen zugelassen, da für diese Patientengruppe keine andere Evidenz vorliegt. Entsprechend der Vorgehensweise der evidenzbasierten Medizin orientiert sich das NICE hier also an der bestverfügbaren Evidenz. Als Folge dieses Vorgehens wurden für unter 55-jährige Patienten anderen Substanzklassen als für ältere Patienten empfohlen. Dieser wesentliche Unterschied zwischen NICE und IQWiG, der aus der Berücksichtigung des Surrogatparameters Blutdrucksenkung resultiert, wird allerdings weder dargestellt noch begründet.

Auch haben die nationalen und internationalen Leitlinien der Fachgesellschaften bei der Bewertung der antihypertensiven Therapie durch das IQWiG keine Berücksichtigung gefunden und wurden zum Teil – wie im Falle der Leitlinien der europäischen Gesellschaften für Hypertonie und Kardiologie – sogar in einer veralteten Version zitiert. Inhaltlich sehen die genannten Leitlinien in der Regel einen gleichberechtigten Einsatz der verschiedenen Wirkstoffklassen vor, wobei insbesondere auf differenzialtherapeutische Aspekte Wert gelegt wird. Durch die Nicht-Berücksichtigung nationaler und internationaler Leitlinien zeigt sich erneut ein Widerspruch z.B. zum Vorgehen in Großbritannien. So wurde die dortige NICE-Leitlinie - wie das IQWiG selbst schreibt - in Zusammenarbeit mit der British Hypertension Society erstellt und steht damit nicht im Widerspruch zur Position der Fachgesellschaft. Weiterhin entspricht es internationalen Standards und den Vorgaben des SGB V, die von einer Bewertung betroffenen Stakeholder umfassend in den Bewertungsprozess einzubinden. Aus diesem Grund gehen wir auch davon aus, dass zu genanntem Vorbericht eine mündliche Erörterung stattfinden wird, um gemeinsam offene Fragen diskutieren zu können. Weiterhin möchten wir an dieser Stelle nochmals auf den Vorschlag des VFA hinweisen, vor Beginn eines Bewertungsverfahrens einen Scoping-Workshop mit allen Beteiligten durchzuführen. Auf diese Weise könnten bereits im Vorfeld wichtige Fragen, z.B. zur Studienselektion, geklärt werden.

## 4.2 Fragestellung

### 4.2.1 Relevanz der Fragestellung für die Versorgungsrealität in Deutschland

Das IQWiG hat das Ziel, im Rahmen seines Auftrages eine "Therapie der ersten Wahl" zu identifizieren. Dabei bleibt jedoch unklar, was unter einer solchen Therapie zu verstehen ist. Entsprechend der Interpretation des IQWiG bedeutet dies, "dass die Therapie primär mit jener Wirkstoffgruppe durchgeführt werden sollte, für die in einer vergleichenden Nutzenbewertung der größte patientenrelevante Nutzen gezeigt wird" (S. 3). Dies bezöge sich damit nicht notwendigerweise auf eine erstmalige pharmakologische Therapie. Kurz darauf schreibt das IQWiG jedoch, dass es das Ziel des Berichtes sei, „die Effekte einzelner Wirkstoffgruppen zu untersuchen, die [...] am Anfang eines Therapieschemas stehen sollen, [...]“ (S. 3). Es bleibt damit unklar, welche Frage der Bericht nun tatsächlich zu beantworten beabsichtigt. Da die meisten Patienten aufgrund der Schwere ihrer Hypertonie oder ihrer Begleiterkrankungen im Versorgungsalltag einer Kombinationstherapie bedürfen und, wie das IQWiG richtig beschreibt, eine Extrapolation auf den Nutzen in der Kombinationstherapie nicht möglich ist, stellen wir die Praxisrelevanz des Auftrages sehr stark in Frage.

In gewisser Weise bestätigt das IQWiG diesen Sachverhalt sogar selbst, indem es ausführt, dass es „nicht Ziel des vorliegenden Berichts [ist], eine Leitlinie für die Behandlung mit Arzneimitteln zu erstellen“ (S. 209). Auch die Frage, ob die Ergebnisse der Nutzenbewertung gängigen Therapieschemata entsprechen, wird vor dem Hintergrund des Ziels der vorliegenden Nutzenbewertung als nicht relevant erachtet (vgl. S. 3).

### 4.2.2 Wirkstoffe und Wirkstoffklassen

Nach wie vor wird in der nun vorliegenden Version 2.0 des Vorberichtes die Nutzenbewertung auf Basis von Wirkstoffklassen, nicht jedoch Wirkstoffen vorgenommen. So heißt es beispielsweise: „Dennoch wurde für den vorliegenden Bericht ein Klasseneffekt der jeweiligen Wirkstoffe einer Wirkstoffklasse angenommen, solange aus den vorliegenden Ergebnissen keine klare Evidenz, die dieser Annahme widerspricht, abzuleiten war“ (S. 211). Die Schlussfolgerung ist so nicht haltbar: In die Bewertung ging keine einzige Studie ein, in der 2 Wirkstoffe einer Wirkstoffklasse miteinander verglichen wurden, somit kann aufgrund der fehlenden vergleichenden Daten und der damit fehlenden Evidenz für Unterschiede von Wirkstoffen innerhalb einer Wirkstoffklasse nicht auf die Nicht-Existenz solcher Unterschiede geschlossen werden. An anderer Stelle im Vorbericht räumt das IQWiG dann allerdings ein, dass es möglicherweise Unterschiede zwischen Wirkstoffen einer Wirkstoffklasse geben könnte: Beim Vergleich der Diuretika vs Beta-Blocker wurde bzgl. der vordefinierten Endpunkte Mortalität, Myokardinfarkt, Insulte und kombinierte kardiovaskuläre Endpunkte eine hohe Heterogenität der 3 Studien (MRC, MRC-TMH und HAPPHY) festgestellt, als Erklärung wird ein möglicherweise fehlender Klasseneffekt für die Beta-Blocker angeführt. Weiterhin wird die Arbeit von Wright et al. zitiert, die „einen Unterschied von Atenolol im Vergleich zu anderen Beta-Blockern beim Endpunkt „Mortalität“ fand“ (S. 208). Diese Referenz scheint nicht zutreffend zu sein, da es sich um die Publikation der Ergebnisse der AASK-Studie handelt, in der Metoprolol vs Ramipril vs Amlodipin verglichen wurde, jedoch nicht mehrere Beta-Blocker miteinander. Die Erkenntnis, dass die Heterogenität der drei Studien auf Wirkstoffunterschiede innerhalb der Wirkstoffklasse zurückzuführen sein könnte, hat jedoch keinerlei Auswirkungen auf das methodische Vorgehen und die Schlussfolgerung im Vorbericht.

An anderer Stelle wird die Netzwerkanalyse von Psaty et al. (2004) herangeführt als Beleg für fehlende Unterschiede zwischen den verschiedenen Vertretern der Diuretika (S. 212). Die Fragestellung, ob Hydrochlorothiazid und Chlorthalidon gegenseitig austauschbare Diuretika sind oder aber signifikante Unterschiede aufweisen, wird immer wieder in der Literatur diskutiert. Chlorthalidon hat nachweislich eine längere Halbwertszeit sowie eine höhere Wirksamkeit, d.h. wirkäquivalente Dosen von Chlorthalidon betragen 50-75% der Hydrochlorothiazid-Dosis (Carter et al., 2004).

Endpunktstudien mit HCT und Chlorthalidon im direkten Vergleich gibt es in der Literatur nicht. Auffällig ist jedoch die Beobachtung, dass Endpunktstudien, die mit Hydrochlorothiazid durchgeführt wurden, eher neutral oder negativ ausfielen (Leren and Helgeland, 1986; Wikstrand et al., 1988; MRC Working Party, 1992; Wing et al., 2003) verglichen mit Endpunktstudien mit Chlorthalidon, die eher einen günstigeren Effekt für das Diuretikum zeigten (MR FIT Research Group, 1990; ALLHAT Officers and Coordinators, 2002; Hypertension Detection and Follow-up Program Cooperative Group, 1979 und 1982; SHEP Cooperative Research Group, 1991). Vor diesem Hintergrund ist es umso wichtiger, die Dosierungen in den von Psaty et al. (2004) aus der Meta-Analyse extrahierten Diuretika-Analysen zu berücksichtigen. Während bei den 3 Chlorthalidon-Studien Dosierungen von 12,5 – 50 mg/ Tag zum Einsatz kamen, wurden in den Hydrochlorothiazid-Studien Dosierungen von 25 – 50 mg/ Tag eingesetzt; in der Arbeit von Amery et al. (1985) sind beispielsweise fast die Hälfte der Patienten auf der hohen Hydrochlorothiazid-Dosierung von 50 mg. Heutzutage werden für Hydrochlorothiazid Dosierungen von 12,5 bis 25 mg eingesetzt, da die Dosis von 50 mg wenig Wirksamkeitszuwachs bei steigendem Hypokaliämie-Risiko mit sich bringt. Es muss daher offen bleiben, ob die heute üblichen Dosierungen von Hydrochlorothiazid zu vergleichbaren Reduktionen von Endpunkten führen wie Chlorthalidon in Dosierungen von 12,5 – 50 mg. Die Extraktion der Diuretika-Daten aus der Psaty-Metaanalyse kann diese Frage auf jeden Fall alleinig nicht beantworten.

Das Vorgehen der Betrachtung von Wirkstoffgruppen anstelle von Wirkstoffen steht im Widerspruch zu den Maßstäben der evidenzbasierten Medizin: 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.

### **4.3 Ein-/ Ausschlusskriterien**

Die Ein- und Ausschlusskriterien erscheinen nach wie vor in vielen Punkten willkürlich und nicht nachvollziehbar. Dies führt u.a. zu dem Fazit des IQWiG, dass für die Angiotensin-II-Antagonisten die wenigsten Daten aus direkten Vergleichsstudien vorliegen (S. 227). Dies impliziert, dass es sich bei dieser Wirkstoffklasse um eine "schlecht" dokumentierte handelt. Vielmehr bedingen jedoch gerade die artefiziellen Ein-/Ausschlusskriterien des IQWiG, dass wichtige Evidenz zu Sartanen ausgeblendet wird wie beispielsweise die IDNT- (Lewis et al., 2001) oder JIKEI Heart Studie (Mochizuki et al., 2007). Im folgenden möchten wir zu ausgewählten Ein- und Ausschlusskriterien detaillierter Stellung nehmen.

#### **4.3.1 Mindestfallzahl und Mindestbeobachtungsdauer**

Die im Berichtsplan 2.0 unverändert festgelegte Mindestfallzahl von n=500 und Mindestbeobachtungsdauer von einem Jahr bzw. 1000 Patientenjahren erscheinen nach wie vor willkürlich. Die Festlegung wird im Vorbericht damit begründet, dass in kleineren oder kürzeren Studien wahrscheinlich nicht genügend Ereignisse beobachtet werden können, um Unterschiede zwischen den Gruppen zu erfassen (S. 206). Wie bereits in unserer Stellungnahme zum Vorbericht Version 1.0 ausgeführt, ist es 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. Wir verweisen auf unsere damalige Argumentation (1.2.1 der Novartis-Stellungnahme zum Vorbericht Version 1.0). Durch die artefiziellen Ein-/ Ausschlusskriterien wird vorhandene Evidenz systematisch ausgeblendet. So wurde

beispielsweise in Version 2.0 des Vorberichtes die NICS-EH-Studie wegen Nicht-Erfüllung der geforderten Fallzahl (n=414) ausgeschlossen, eine Tatsache, die in Version 1.0 trotz identischer Festlegung der Mindestfallzahl so nicht gesehen wurde. Außerdem wird darauf verwiesen, dass die Annahme von 1000 Patientenjahren pro Studienarm den gewählten Einschlusskriterien der Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration entspricht. Die angeführte Referenz "[85]" bestätigt zwar die Zahl, liefert aber - ebenso wie das IQWiG - keine Evidenz für diese willkürlich gewählte Grenze.

#### 4.3.2 Eskalationstherapie

Für den Einschluss von Studien in die Nutzen-Bewertung besteht im Vorbericht 2.0 nach wie vor die Forderung nach einem identisch geplanten Eskalationsschema in den Behandlungsgruppen. Der Berichtsplan 2.0 wurde nur dahingehend geändert, dass Studien mit a priori ungleich geplanten Eskalationsschemata der Therapien dann eingeschlossen werden durften, wenn dies nachweislich auf maximal 5% der Patienten der ungleich geplanten Gruppe zutraf. Ansonsten durften nur Studien mit identischem Eskalationsschema in die Bewertung aufgenommen werden. Diese Vorgehensweise steht in völligem Gegensatz zum heutigen pharmakologischen Verständnis der Synergien von Kombinationstherapien und der klinischen Praxis. Die Sinnhaftigkeit einer Kombinationsbehandlung besteht ja gerade darin, synergistische Effekte zweier oder mehrerer Wirkstoffe hinsichtlich Wirksamkeit und Verträglichkeit zu erzielen. Daher ist die Festlegung auf identische Eskalationsschemata weder sinnvoll noch der klinischen Praxis entsprechend. Auch die 5%-Grenze ist willkürlich festgesetzt worden. Es werden dadurch selektiv Therapien bevorzugt und Ergebnisse großer relevanter randomisierter klinischer Studien wie z.B. der ANBP-2-, ASCOT- und STOP-Studie ignoriert, die in die Beurteilung des NICE durchaus eingegangen sind.

Bei der ALLHAT-Studie sollte in Stufe 2 wahlweise mit Reserpin, Clonidin oder Atenolol kombiniert werden, so dass in Frage zu stellen ist, ob die Studie das Kriterium der identisch geplanten Eskalation erfüllt. Das IQWiG nimmt im Vorbericht an, dass die in jeder Gruppe wahlweise erlaubte Kombinationstherapie mit einer der drei Substanzen zwischen den Behandlungsgruppen gleichmäßig verteilt war. Es ist zwar richtig, dass Barzilay et al. (2006) in der posthoc-Analyse angeben, dass ca. 30% der Patienten in allen 3 Behandlungsarmen zusätzlich Atenolol erhielten, zu Reserpin und Clonidin fehlen jedoch jegliche Angaben. Zudem handelt es sich in der posthoc-Analyse um eine Subgruppe der Patienten (nur 55% der gesamten ALLHAT-Patientenpopulation), nämlich derjenigen, die bei Einschluss in die ALLHAT keinen Diabetes aufwiesen.

Weiterhin erfolgte im Berichtsplan 2.0 eine Änderung dahingehend, dass nun Studien mit prospektiv geplanter Überkreuzeskalation eingeschlossen werden durften, sofern mit einer Monotherapie begonnen wurde. In der ALLHAT kam es in allen 3 Gruppen zu beträchtlichen Überkreuzeskalationen: 22,2 % in der Chlorthalidon-Gruppe, 23,5 % in der Amlodipin-Gruppe und 24,2 % in der Lisinopril-Gruppe (s. Tab. 2, The ALLHAT Officers and Coordinators, 2002). Ob diese geplant war, ist aufgrund von Inkonsistenzen der Angaben in den verschiedenen ALLHAT-Publikationen nicht klar ersichtlich. Im Methodenteil der Ergebnis-Publikation (The ALLHAT Officers and Coordinators, 2002) ist zwar die Rede davon, dass andere Antihypertensiva inkl. der Studienmedikamente erlaubt waren, sofern klinisch indiziert, allerdings kann dies nicht gleichgesetzt werden mit einer a priori geplanten Überkreuzeskalation im Sinne eines klar definierten Stufen-Therapieregimes. In der Publikation zu den Baseline-Charakteristika (Grimm et al., 2001) heißt es dagegen, dass in Stufe 3 Hydralazin zu geben ist und von der Option, dass auch beliebig andere Substanzen inkl. der Studienmedikamente verwendet werden durften, ist nicht die Rede. Weiterhin heißt es im Vorbericht Version 2.0 (S. 213): "Im Design der ALLHAT-Studie war also das Cross-Over der Patienten nicht beabsichtigt, sondern trat im Studienverlauf auf, weshalb dieser Kritikpunkt keine Auswirkungen auf die Interpretation der Ergebnisse hat." Wir halten es in keinsten Weise für haltbar, dass das aufgetretene Cross-over nur aufgrund der Tatsache, dass es unbeabsichtigt war, keinen Einfluss auf die Interpretation der

Ergebnisse hat. In der ANBP-2 beispielsweise war die Überkreuz-Eskalation von Beginn an geplant: in der 3. Stufe der Behandlung durfte im ACE-Hemmer-Arm zusätzlich ein Diuretikum gegeben werden und im Diuretika-Arm alle Substanzen außer derjenigen von Stufe 2, d.h. die Gabe von ACE-Hemmern war hier somit erlaubt.

Die Einschränkung der Kombinations- und Eskalationstherapien, wie im Vorbericht vorgenommen, steht im Gegensatz zur Vorgehensweise des NICE und widerspricht der ärztlichen Praxis. Die dadurch vorgenommene Selektion von Studien und Ausblendung der Evidenz anderer Studien ist wissenschaftlich nicht haltbar.

#### **4.4 Bewertung der Studien- und Publikationsqualität**

Es ist bemerkenswert, dass das IQWiG im Vorbericht 2.0 beim Austausch nur einer einzigen Studie zu einer von Version 1.0 deutlich differierenden Bewertung der Qualität der Studien kommt. Während in Version 1.0 eine Studie keine, 11 Studien leichte und 4 Studien grobe Mängel aufwiesen, sind es in Version 2.0 zwei Studien ohne Mängel und jeweils 7 mit leichten bzw. groben Mängeln.

Nach wie vor wird die ALLHAT-Studie als Studie ohne Mängel bezeichnet. Diese Einstufung ist in keinster Weise gerechtfertigt: Neben leichten Mängeln in der Publikationsqualität, die durch unklare bzw. inkonsistente Aussagen in verschiedenen Publikationen bedingt sind (s. vorheriger Abschnitt der Stellungnahme), weist die Studie an sich diverse schwerwiegende Mängel auf, die auch in der Fachwelt ausgiebig diskutiert worden sind und in diversen Publikationen Niederschlag gefunden haben. Für weitere Details verweisen wir auf Abschnitt 1.1 dieser Stellungnahme.

Zudem möchten wir die im Vorbericht vorgenommene Einstufung der Studien- und Publikationsqualität exemplarisch anhand zweier weiterer Studien, der VHAS und der SHELL, kommentieren:

Die VHAS-Studie wird im IQWiG-Vorbericht als "mit groben Mängeln bewertet, da die Publikationen relevante Dateninkonsistenzen aufwiesen" (S. 60). Die Inkonsistenzen bestehen in "unterschiedliche(n) Angaben zu Alter, Gesamtcholesterin und Blutdruck" (S. 61). In Tabelle 8 (S. 63) wird zudem behauptet, in der Publikation fehlten Angaben zur randomisierten Gruppenzuteilung und zum Concealment. In der zugrundeliegenden Publikation (Rosei et al., 1997) wird das mittlere Alter der Patienten einmal mit 53,2 Jahren (Rosei et al., S. 1337) und einmal mit 54,2 Jahren (Rosei et al., S. 1340) angegeben, als mittlerer systolischer Blutdruck wird einmal 168,9 mmHg (Rosei et al., S. 1337) und an anderer Stelle (Rosei et al., S. 1340) 169,0 mmHg genannt. Beim Gesamtcholesterin unterscheiden sich die Baseline-Werte in Tabelle 1 (Rosei et al., S. 1340) von denen in Tabelle 2 (Rosei et al., S. 1341), dieser Unterschied lässt sich jedoch offensichtlich darauf zurückführen, dass in Tabelle 1 die unadjustierten Mittelwerte und in Tabelle 2 die adjustierten LS-Means der ANOVA-Auswertung angegeben sind. Im Methodenteil ist die Behandlungszuordnung als "were assigned randomly" beschrieben, bei einer doppelblinden Studie ist somit natürlich auch die Behandlungszuordnung automatisch immer verdeckt.

Es ist nicht nachvollziehbar, inwiefern durch diese marginalen Dateninkonsistenzen "die Gesamtaussage grundsätzlich in Frage zu stellen wäre" und somit die Einstufung als "grob mangelhaft" gerechtfertigt ist.

"Die SHELL-Studie wurde aufgrund fehlender Angaben zum Randomisierungsprozess, unzureichender Angaben zum Patientenfluss und einer inadäquaten ITT-Analyse (ITT) als grob mangelhaft beurteilt" (S. 60 im Vorbericht Version 2.0). Die Publikation (Malacco et al., 2003) beschreibt die Randomisierung als "was made by BETA Trial Center, Genova (Italy), using a sequentially based criterion" (Malacco et al., S. 161). Da es sich offensichtlich um eine zentrale Randomisierung handelt, ist davon auszugehen, dass die Randomisierung verdeckt erfolgte. Zur ITT-Analyse heißt es: "Patients were analyzed on an intention to treat basis. (...) Patients in which either fatal or non-fatal cardiovascular events were not observed or who have not died have been censored

at the last date they were known to be alive" (Malacco et al., S. 161). Der Patientenfluss ist mit "patients lost to follow up were 12.3% in the lacidipine and 11% in the chlortalidone group, respectively" (S. 162) beschrieben.

Diese statistische Methodik entspricht dem üblichen und von den Behörden geforderten Standard einer ITT-Auswertung von Überlebensdaten, die Angaben zum Patientenfluss sind adäquat. Die Einstufung der Studienqualität als "grobe Mängel" ist nicht nachvollziehbar.

Somit erscheint auch die vom IQWiG vorgenommene Bewertung der Studien- bzw. Publikationsqualität nicht haltbar.

## **4.5 Zielparameter**

### **4.5.1 Neumanifestation von Diabetes mellitus**

Die Klassifizierung des Neuauftretens eines Diabetes mellitus als "sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkung" verharmlost dessen Bedeutung aus volkswirtschaftlicher Sicht und im Hinblick auf das individuelle Schicksal dieser Patienten, das mit einem stark erhöhten Risiko für Folgeerkrankungen (z.B. mikro- und makrovaskuläre Komplikationen wie kardiovaskuläre Ereignisse, Polyneuropathien, Erblindung) einhergeht.

Das IQWiG bestätigt, dass die Therapie mit Betablockern und Diuretika im Vergleich zu anderen Antihypertensiva mit einem erhöhten Risiko einer Diabetesmanifestation verbunden ist. Diese Beobachtung findet auch klare Bestätigung in der Netzwerk-Metaanalyse von Elliott und Meyer (2007). Allerdings weicht das IQWiG nach wie vor nicht von seiner Haltung ab, dass es sich bei der Diagnosestellung des Diabetes mellitus unter Behandlung mit Antihypertensiva lediglich um eine Laborwertveränderung handelt, die mit keinem erhöhten Risiko für das Auftreten eines schwerwiegenden patientenrelevanten Endpunktes assoziiert sei. In unserer Stellungnahme zum Vorbericht 1.0 haben wir bereits auf Evidenz hingewiesen, die einer solchen These widerspricht. Weitere Studienergebnisse sind in der Zwischenzeit erschienen, die unsere Position untermauern.

Eine neue Analyse der VALUE-Studie (Aksnes et al., 2007) zeigt, dass die Patienten, die im Verlauf der Studie erstmalig einen Diabetes mellitus entwickelten, ein um 43% signifikant höheres Risiko für den Zielparameter kardiale Morbidität hatten im Vergleich zu denjenigen Patienten, die keinen Diabetes mellitus hatten bzw. entwickelten. Dies war insbesondere auf ein signifikant erhöhtes Risiko für das Entstehen einer Herzinsuffizienz (Hazard-Ratio 1,41) zurückzuführen. In einer weiteren Arbeit wurde das Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern von Patienten mit neu entwickeltem Diabetes vs nicht-diabetischen Patienten in der VALUE-Studie untersucht (Aksnes et al., 2008). Hier zeigte sich bei den Patienten mit neu entwickeltem Diabetes ein um 49% erhöhtes Risiko für das Entstehen von Vorhofflimmern. Diese Patienten wiederum wiesen ein hoch signifikant erhöhtes Risiko für den Endpunkt kardiale Morbidität, insbesondere Herzinsuffizienz, auf verglichen mit Patienten ohne neu aufgetretenes Vorhofflimmern.

In einer schwedischen Langzeitstudie (Samuelsson et al., 1996) wurden hypertensive Patienten überwiegend mit Diuretika und Betablockern behandelt. Das Neuauftreten eines Diabetes mellitus wurde erfasst und analysiert, inwieweit dies einen Einfluss auf kardiovaskuläre Ereignisse hat. Nach 15 Jahren zeigte sich ein deutlich erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung (Hazard-Ratio 1,48) in der Patienten-Gruppe mit neu aufgetretenem Diabetes verglichen mit nicht-diabetischen Patienten. In einer 28-Jahres Follow-up Studie dazu (Almgren et al., 2007) trat ein signifikant höheres Risiko für Schlaganfall um 67%, für einen Myokardinfarkt um 66% und für die Mortalität um 40% bei Patienten mit neu aufgetretenem Diabetes gegenüber nicht-diabetischen Patienten zutage. Obwohl für die 28-Jahres Follow-up Studie keine detaillierten Angaben zur antihypertensiven Behandlung vorliegen, ist gemäß der Publikation davon auszugehen, dass der überwiegende Anteil der Patienten nach wie vor Diuretika und/ oder Beta-Blocker erhielt.

In der ALLHAT-posthoc Analyse (Barzilay et al., 2006) entwickelten Patienten mit neu aufgetretenem Diabetes mellitus 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.

Basierend auf den oben angeführten Beobachtungen ist damit 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 in der ALLHAT-Studie erreicht wurde.

Das IQWiG führt im Vorbericht die Extension der SHEP-Studie an. In dieser wiesen Patienten, die mit Placebo behandelt wurden und einen Diabetes mellitus entwickelten, ein signifikant erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Mortalität (+56%) und Gesamtmortalität (+35%) auf als die aktiv mit Diuretikum behandelte Gruppe (Kostis et al., 2005). Als limitierend müssen der Mangel an Informationen über nicht tödliche Endpunkte, antihypertensive Behandlung und Blutdruckeinstellung sowie die ausschließliche Erfassung der Mortalität über ein Sterberegister („National Death Index“) genannt werden. Da es sich um eine placebo-kontrollierte Studie bei älteren Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie und einem hohen kardiovaskulären Risiko für ein zeitnahes kardiovaskuläres Ereignis handelt, ist davon auszugehen, dass die deutlich ausgeprägtere Blutdrucksenkung in der zuvor mit Chlorthalidon behandelten Patientengruppe die negativen Effekte durch neu aufgetretenen Diabetes mellitus maskiert. Der Blutdruckunterschied betrug am Ende der Haupt-Studie nach 5 Jahren 11,1/3,4 mmHg zugunsten des Diuretikums (SHEP Cooperative Research Group, 1991).

Nach Meinung des IQWiG handelt es sich beim Neuaufreten eines Diabetes mellitus unter Diuretika-Therapie lediglich um eine Laborwertveränderung ohne erhöhtes Risiko für patientenrelevante Folgeerkrankungen. Ergebnisse zum 10-Jahres Follow-up der UKPDS-Studie (Holman et al., 2008) lassen hieran jedoch zweifeln. So weisen die Autoren ein metabolisches Gedächtnis nach, d.h. dass eine schlechte Blutzuckereinstellung auch dann noch Effekte auf das Risiko von Myokardinfarkten oder Tod jedweder Ursache zeigte, wenn die Blutzuckereinstellung zu einem späteren Zeitpunkt optimal war. Aufgrund dieses "metabolischen Gedächtnisses" ist zu erwarten, dass ein neu aufgetretener Diabetes mellitus im Rahmen einer Diuretikatherapie nicht eine komplett reversible, irrelevante Veränderung von Laborparametern darstellt, sondern langfristig mit einer Erhöhung des Risikos für kardiovaskuläre Ereignisse einhergeht.

Zusammenfassend ist damit zu fordern, dass das Neuaufreten eines Diabetes mellitus als entsprechender patientenrelevanter Endpunkt gewürdigt wird. Basierend auf der vorliegenden Evidenz können Diuretika nicht ohne Berücksichtigung differenzialtherapeutischer Überlegungen als Therapie der ersten Wahl definiert werden, da sie in diesem Punkt den anderen Wirkstoffklassen unterlegen sind.

#### **4.5.2 Fehlende Berücksichtigung weiterer patientenrelevanter Zielparameter**

##### **4.5.2.1 Blutdruck**

Das IQWiG sieht den Blutdruck nicht als patientenrelevanten Zielparameter an, „denn auch bei weitgehend vergleichbarer Blutdrucksenkung sind in Vergleichsstudien unterschiedliche Effekte auf patientenrelevante Endpunkte gezeigt worden“ (S. 8). Dieses Vorgehen steht im Gegensatz zu dem Vorgehen der Zulassungsbehörden wie dem BfArM als auch beispielsweise des NICE. Wie bereits unter 4.1 dieser Stellungnahme ausgeführt, so ist zumindest zu berücksichtigen, dass es für einige Patientengruppen mit essentieller Hypertonie wie z.B. jüngere Hypertoniker oder Hypertoniker ohne Komorbiditäten keine Evidenz aus Endpunktstudien gibt. Der Vorbericht nimmt diesbzgl. keine Differenzierung vor, sondern formuliert ein Fazit, das für alle Hypertoniker gleichermaßen zuzutreffen

scheint. Das NICE dagegen geht differenzierter vor und zieht bei jüngeren Patienten in Ermangelung von Studien höherer Evidenzgrade den Blutdruck als Surrogatparameter für die Bewertung unterschiedlicher Substanzen heran.

#### **4.5.2.2 Lebensqualität und Therapiezufriedenheit**

Obwohl das IQWiG "gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit" als eine Zielgröße aufführt, wird keine zusätzliche Evidenz außerhalb der 16, in die Bewertung eingegangenen Studien herangezogen. Dabei sind überhaupt nur in zwei Studien, eine davon mit japanischen Patienten, Daten zur Lebensqualität erhoben worden, so dass sich die Frage nach weiteren Evidenzen zwangsläufig stellt.

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. Da keine ausreichenden Daten zur standardisierten Befragung zur Lebensqualität vorliegen, halten wir es für erforderlich, allgemein anerkannte Lebensqualitätsparameter wie erektile Dysfunktion (Fogari et al., 2001; Llisterra et al., 2001) und Hospitalisierungsraten (Weber et al., 2004) für die Bewertung hinzuziehen. Beide Parameter sind vom IQWiG aufgeführte Therapieziele (S. 68). So wird im Vorbericht z.B. konstatiert, dass in der LIFE-Studie unter Beta-Blocker-Therapie mit Atenolol signifikant mehr sexuelle Funktionsstörungen auftraten als unter Sartan-Therapie mit Losartan. Diese Erkenntnis zieht allerdings keine entsprechende Bewertung und Schlussfolgerung nach sich. Bzgl. Krankenhausaufenthalten finden sich laut Vorbericht keine Angaben in den eingeschlossenen Studien, weitere Evidenz wird jedoch auch hier nicht herangezogen. Wir möchten erneut, wie auch bereits in unserer ersten Stellungnahme, auf die VALUE-Daten verwiesen, die eine verringerte Hospitalisierungsrate unter Valsartan vs Amlodipin zeigten. In der mittlerweile publizierte JIKEI Heart Studie (Mochizuki et al., 2007) wurde eine signifikante Reduktion der Hospitalisierungsrate infolge von Herzinsuffizienz unter Valsartan vs konventioneller Behandlung ohne Sartane beobachtet. Diese Aspekte finden im Vorbericht keine adäquate Würdigung.

#### **4.5.2.3 Therapietreue und Verträglichkeit**

Auch Therapietreue und Verträglichkeit als patientenrelevante Zielparameter finden nach wie vor überhaupt keine bzw. keine adäquate Berücksichtigung im Vorbericht. Zwar heißt es: „In allen in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien fanden sich Angaben zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, wobei die Ereignisse in den einzelnen Publikationen sehr unterschiedlich und häufig unzureichend berichtet waren. Die Angaben in den Publikationen bestätigen die bereits bekannten Nebenwirkungsprofile der einzelnen Antihypertensiva. Das Wissen darum hat bei der Verschreibung eines Antihypertensivums in der Praxis große Bedeutung, weil anzunehmen ist, dass durch die Bevorzugung der nebenwirkungsärmeren Substanz bei angenommener äquivalenter Wirksamkeit auch die Therapietreue der Patienten gesteigert werden kann“ (S. 218). Weitere Konsequenzen werden daraus jedoch nicht abgeleitet.

Wenn entsprechende Evidenz aus randomisierten kontrollierten Studien nicht vorhanden ist, so ist gemäß internationaler Standards die bestmögliche Evidenz heranzuziehen, d.h. Studien mit niedrigeren Evidenzgraden.

Wie bereits in unserer ersten Stellungnahme ausgeführt, ist die Verträglichkeit eines Antihypertensivums ein Parameter, der entscheidenden Einfluss auf die Therapietreue und damit auf die Wirksamkeit einer Substanz nimmt. Die Therapietreue stellt gerade bei Hypertonie-Patienten aufgrund der uncharakteristischen Grunderkrankung einen entscheidenden Faktor dar, um die langfristigen fatalen Folgeschäden effektiv verhindern zu können. Wir halten es für unbedingt erforderlich, hier auch versorgungswissenschaftliche Daten heranzuziehen, die eher Rückschlüsse auf

die Verträglichkeit und das Einnahmeverhalten unter Alltagsbedingungen zulassen. Zudem gibt es klare Evidenz, dass die Therapietreue mit der Blutdruckeinstellung und harten Endpunkten korreliert, wie auch bereits in unserer ersten Stellungnahme dargelegt. So konnten Veronesi et al. (2007) in einer aktuellen, prospektiven, randomisierten und kontrollierten Studie mit 347 Hypertonikern klar zeigen, dass die Persistenz nach 24 Monaten bei den Sartanen mit 68,5% am höchsten war, während die Diuretika mit 34,4% das Schlusslicht aller Substanzklassen bildete. Des Weiteren korrelierte die Persistenz mit der Blutdrucksenkung, die in der Sartan-Gruppe am ausgeprägtesten war und in der Diuretika-Gruppe am niedrigsten. Gerade die Substanzklassen mit der besseren Verträglichkeit wie die Sartane schnitten hier bzgl. Persistenz und Blutdrucksenkung am besten ab. Eine Analyse der Adhärenz in der ANBP-2 Studie ergab, dass bei Patienten, die gemäß dem Morisky Score adhärenz waren, signifikant weniger kardiovaskuläre Ereignisse und Herzinsuffizienz auftraten, als bei Patienten mit Nicht-Adhärenz (Nelson et al., 2006).

Die sehr gut dokumentierten Vorteile der Sartane gegenüber anderen Substanzklassen bzgl. dieser Parameter werden im Vorbericht in keinster Weise berücksichtigt.

#### **4.6 Notwendigkeit der Modellierung in der Nutzenbewertung**

Durch das GKV-WSG erhielt das IQWiG die Möglichkeit neben einer Nutzenbewertung auch eine Kosten-Nutzen-Bewertung durchzuführen, die Version 1.1 der Methodik zur genauen Ausgestaltung von Kosten-Nutzen-Bewertungen liegt derweilen vor. Im Rahmen dieser Methodik sieht das IQWiG generell ein zweistufiges Verfahren vor. Dabei soll stets zuerst eine isolierte Nutzenbewertung durchgeführt werden, nur im Falle eines vom IQWiG festgestellten Zusatznutzens (basierend auf den Maßstäben der evidenzbasierten Medizin) ist im Anschluss eine Kosten-Nutzen-Bewertung möglich, bei der auch die internationalen Standards der Gesundheitsökonomie Berücksichtigung finden sollen. Wir möchten zwar an dieser Stelle nicht unsere generelle Kritik an der Methodik zur Durchführung von Kosten-Nutzen-Bewertungen wiederholen, dennoch aber kurz darstellen, warum sich durch das vorgeschlagene zweistufige Verfahren auch entscheidende Rückwirkungen auf die Nutzenbewertungsverfahren des IQWiG ergeben können.

Das Grundproblem liegt dabei in möglichen Unterschieden zwischen der Nutzendefinition der evidenzbasierten Medizin und der Nutzendefinition der Gesundheitsökonomie. Der Nutzen einer Therapie wird im Rahmen der Gesundheitsökonomie häufig mit Hilfe von Modellierungen bestimmt. Auf diesem Weg ist es möglich, die aus Studien gewonnenen Daten an den Versorgungsalltag anzunähern. In diesem Zusammenhang kann z.B. die Extrapolation von Studienergebnissen über einen längeren Zeitraum erfolgen oder andere wichtige Parameter der Versorgungsrealität, wie z.B. Compliance, können modelliert werden. Die evidenzbasierte Medizin fokussiert hingegen v.a. auf die Ergebnisse aus klinischen Studien. In der Folge kann sich deshalb der Nutzen einer Therapie (insbesondere im Sinne eines Zusatznutzens gegenüber Vergleichstherapien), der aufgrund einer Modellierung der Versorgungsrealität festgestellt wurde, deutlich von den Ergebnissen klinischer Studien unterscheiden.

Diese Tatsache gewinnt vor dem Hintergrund des vom IQWiG geplanten zweistufigen Prozesses eine besondere Relevanz. So wäre es denkbar, dass auf diesem Weg ein Arzneimittel von der Versorgung ausgeschlossen wird, obwohl ein Zusatznutzen im Versorgungsalltag vorliegt, der z.B. in Modellen hätte gezeigt werden können.

Da zunächst davon auszugehen ist, dass das IQWiG am geplanten zweistufigen Prozess festhält, ist aus unserer Sicht der Einsatz von Modellierungen auch im Rahmen von isolierten Nutzenbewertungen zwingend erforderlich.

Eine entsprechende Vorgehensweise ist insbesondere für die Bewertung der Antihypertensiva relevant, wie die Ausführungen in den vorherigen Abschnitten deutlich gemacht haben. So könnten auf diese Weise die zuvor genannten patientenrelevanten Zielparameter, wie z.B. eine verbesserte Lebensqualität oder auch die Langzeitwirkungen einer antihypertensiven Therapie berücksichtigt

werden. Auch die Compliance der Patienten und die daraus resultierenden Auswirkungen auf patientenrelevante Endpunkte sowie die Langzeitfolgen, die sich aufgrund des Neuauftretens von Diabetes ergeben, könnten berücksichtigt werden. Aufgrund der uns vorliegenden Daten aus dem Alltag der Hypertoniebehandlung gehen wir davon aus, dass sich das Ergebnis eines entsprechenden Vorgehens deutlich vom Ergebnis des Vorberichts 2.0 unterscheiden dürfte.

#### **4.7 Undifferenzierte Schlussfolgerung und fehlende Berücksichtigung differenzialtherapeutischer Aspekte**

Im Vorbericht 2.0 diskutiert das IQWiG differenziert die Argumente der Stellungnehmenden zum Vorbericht 1.0. Basierend auf dieser Diskussion kommt das IQWiG allerdings zu der undifferenzierten Schlussfolgerung, dass Diuretika in der Gesamtschau der Ergebnisse in der Regel als Therapie der ersten Wahl gesehen werden könnten. Diese Schlussfolgerung unterscheidet sich inhaltlich in keiner Weise von derjenigen der Version 1.0.

Im Gegensatz zu den Leitlinien der europäischen Gesellschaften für Hypertonie und Kardiologie (The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the ESC and ESH, 2007) und den entsprechenden deutschen Leitlinien (Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie, DHL 2008) blendet das IQWiG unverständlicherweise differenzialtherapeutische Überlegungen aus. Das IQWiG bestätigt zwar, dass z.B. Betablocker und Diuretika mit einem erhöhten Risiko einer Entwicklung eines Diabetes mellitus einhergehen, wertet dieses jedoch als irrelevante Laborwertveränderungen. Die Leitlinien hingegen empfehlen insbesondere bei Patienten mit mehreren metabolischen Risikofaktoren, dem metabolischen Syndrom oder dessen Hauptkomponenten diese Wirkstoffgruppen nicht zu präferieren, um das Risiko einer Diabetesentwicklung und die damit verbundenen Komplikationen wie Niereninsuffizienz/Dialyse, Erblindung, Neuropathien etc. sowie den erheblichen Verlust an Lebensqualität zu reduzieren. Auch weitere Komorbiditäten wie Vorhofflimmern, Nephropathie oder linksventrikuläre Hypertrophie finden unverständlicherweise keine Berücksichtigung.

Die Analyse des IQWiG zu den antihypertensiven Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl ist für die Versorgung der betroffenen Patienten mit Bluthochdruck von stark eingeschränkter Relevanz. Wie das IQWiG selbst schreibt, ist der Begriff der "Therapie der ersten Wahl" nicht eindeutig und kann entsprechend der zuvor genannten Leitlinien der Fachgesellschaften auch eine initiale Kombinationstherapie beinhalten. Die Mehrheit der Patienten - insbesondere die mit ausgeprägterem Bluthochdruck - benötigt eine Kombinationstherapie. Das IQWiG beruft sich auf die ALLHAT-Daten, denen zufolge rund 40% der Patienten mit der Monotherapie einen kontrollierten Blutdruck erreichten. Versorgungsdaten in Deutschland zeigen allerdings, dass der Bedarf für die Anwendung von Kombinationstherapien zur Erreichung des Zielblutdrucks noch deutlich höher ist: In Deutschland erhalten schon jetzt ca. 55-70% der Patienten über 55 Jahre eine Kombinationstherapie (DETECT Study Group, Folie #19). Dennoch ist die Kontrollrate nicht einmal annähernd zufriedenstellend: unter den behandelten deutschen Hypertonikern erreichen lediglich ein Viertel bis ein Drittel der Männer und ein Drittel bis ca. 50% der Frauen den Zielblutdruck (Löwel et al., 2006). Die Kombinationstherapie repräsentiert also die Praxisrealität für die Mehrheit der Patienten. In der kürzlich präsentierten ACCOMPLISH-Studie (Jamerson et al., American College of Cardiology Scientific Sessions; March 31, 2008; Chicago, IL.) zeigte sich, dass eine Therapie mit einer Kombination aus dem Diuretikum Hydrochlorothiazid und dem ACE-Hemmer Benazepril eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für kardiovaskuläre Ereignisse mit sich brachte als eine Kombinationstherapie aus dem Kalziumantagonisten Amlodipin und Benazepril (Hazard Ratio 0.80, 95%-Konfidenzintervall 0,72-0,90, P=0,0001). Selbst unter der hypothetischen Annahme, dass in der Monotherapie das Diuretikum nicht schlechter wäre als die anderen Antihypertensiva, gilt dies zumindest in der Kombinationstherapie für das untersuchte Patientenkollektiv definitiv nicht mehr.

Wir fordern daher eine differenzierte Empfehlung von Antihypertensiva in Abhängigkeit von Komorbiditäten vorzunehmen analog zu den bereits mehrfach zitierten Leitlinien der Fachgesellschaften.

## **A 1.17 Pfizer Deutschland GmbH**

### **Autoren:**

Lenz, Christian, Dr.

Leverkus, Friedhelm

### **Adresse:**

Dr. Christian Lenz

Pfizer Deutschland GmbH

Linkstraße 10

10785 Berlin

**Stellungnahme der Pfizer Deutschland GmbH zum IQWiG-Vorbericht A05/09:**

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

**Ziele der Untersuchung**

Die Anhörung zum Vorbericht Version 1.0 hatte deutlich gemacht, dass die Wahl des Begriffs „Therapie der ersten Wahl“ missverständlich ist. Daher wurde damals vom IQWiG angeboten, diesen Begriff näher zu erklären. Dies schließt eine Konkretisierung dessen, was mit der Untersuchung beantwortet werden soll, ein. Das IQWiG führt nun im vorliegenden Vorbericht Version 2.0 aus, „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“[1]. Nach dieser Begriffsdefinition geht es also explizit nicht um die Erstbehandlung, sondern um die nachweislich beste Medikation, die zu verwenden sei, wenn nicht medizinische Gründe dagegen sprechen.

Kurz darauf wird allerdings formuliert, Ziel des Berichts sei es, „die Effekte einzelner Wirkstoffgruppen zu untersuchen, die am Anfang eines Therapieschemas stehen sollen,...“ [2].

Die Unsicherheit der verwendeten Begriffe sowie die Unklarheit, welche Frage die Untersuchung nun tatsächlich zu beantworten beabsichtigt, bleibt daher aus unserer Sicht weiterhin bestehen. Die für die Versorgung der „Volkserkrankung“ Hypertonie relevante Frage wird zudem mittels der eingeschlossenen Studien nicht zu klären sein, da die Mehrzahl der betroffenen (meist multimorbiden) Patienten ohnehin keine Monotherapie erhalten.

---

[1] Vorbericht 2.0, S. 3

[2] Berichtsplan A05-09, Version 2.0; S. 3

### Mindestfallzahlen und Mindestbeobachtungsdauer

Die im Berichtsplan 2.0 festgelegten Mindestfallzahlen und die Mindestbeobachtungsdauer für die Berücksichtigung einzelner Studien erscheinen willkürlich und sind an keiner Stelle ausreichend begründet.

Der Berichtsplan sieht vor, dass nur Studien mit Mindestfallzahlen von  $n=500$  und einer Mindestbeobachtungsdauer von einem Jahr bzw. 1000 Patientenjahren für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden [3] und begründet diese Wahl wie folgt: „Bezüglich Morbidität und Mortalität sind insbesondere Studien mit ausreichender Patientenzahl und Studiendauer relevant“ [4]. Damit mag zwar die Wahl einer Mindeststudiendauer von 1 Jahr begründet sein, die Forderung nach 1000 Patientenjahren wird dadurch jedoch nicht gerechtfertigt.

In der überarbeiteten Version des Vorberichts führt diese Einschränkung dazu, dass eine weitere Studie aus der Bewertung ausgeschlossen wird (NICS-EH-Studie). Im Vorbericht ist dazu zu lesen: „ In der NICS-EH-Studie wurde die geforderte Mindestzahl von 500 Patienten pro Untersuchungsgruppe bzw. wurden die geforderten 1000 Patientenjahre pro Untersuchungsgruppe knapp nicht erreicht.“ (VB 2.0, p. 22). Es ist nicht nachzuvollziehen, dass eine willkürlich gesetzte Grenze als unreflektiertes knock-out Kriterium herangezogen wird.

Es ist vielmehr gerade die methodische Stärke einer Metaanalyse, die vorhandene Evidenz aus mehreren, auch kleineren Studien zu extrahieren und zu bündeln, um dadurch eine höhere statistische Power einer Aussage zu erreichen. Durch die artifiziellen Ein-/ Ausschlusskriterien des IQWiG wird vorhandene Evidenz systematisch ausgeblendet.

### Zielgrößen: Nichtberücksichtigen von „Diabetogenität“

Grundsätzlich ist die Frage zu stellen, warum die Entwicklung des Diabetes mellitus (Diabetogenität, „new onset of Diabetes“) als zentraler Risikofaktor für

[3] Berichtsplan A05-09, Version 2.0; S. 9

[4] Berichtsplan A05-09, Version 2.0; S. 9

kardiovaskuläre Folgeerkrankungen nicht als eigener patientenrelevanter Endpunkt in den Berichtsplan aufgenommen wurde.

Im vorliegenden Bericht wird das Neuauftreten eines Diabetes mellitus als eine unerwünschte Arzneimittelwirkung und nicht als patientenrelevante Zielgröße eingestuft. Damit wird die hohe medizinische Bedeutung eines neu aufgetretenen Diabetes mellitus für Patienten im Vergleich zu den anderen Endpunkten nicht angemessen berücksichtigt.

In der Publikation von Barzilay [5] (Evidenzlevel RCT) wird eine konsistente und relevante Risikoerhöhung durch „incidental Diabetes“ innerhalb von 3 Jahren mittlerer Nachbeobachtungszeit für Gesamtmortalität, Herzversagen, Schlaganfall, CHD und terminale Nierenerkrankung beschrieben. Lediglich für den kombinierten CCVD-Endpunkt ließ sich keine Risikoerhöhung nachweisen.

Durch die Nichtberücksichtigung der Diabetogenität als patientenrelevanten Endpunkt werden zudem weitere patientenrelevante Folgeerkrankungen des Diabetes wie Polyneuropathien, Erblindung und vaskuläre Zirkulationsstörungen bis hin zur Amputation von Gliedmaßen nicht in angemessener Weise in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

#### **Therapietreue (Adhärenz)**

Es bleibt unklar, warum der Parameter der Therapietreue (Adhärenz), der die Akzeptanz, Persistenz und Compliance beschreibt, innerhalb der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wird, auch wenn zu diesem Parameter keine Evidenz auf RCT-Level vorliegt.

Insbesondere beim Krankheitsbild der Hypertonie ist die Therapietreue eine entscheidende Stellgröße, da die Patienten keine Symptomatik ihrer Grunderkrankung verspüren und deshalb oftmals die Therapie aufgrund von z. B.

[5] Barzilay JI, Davis BR, Cutler JA, Pressel SL, Whelton PK, Basile J, Margolis KL, Ong ST, Sadler LS, Summerson J; ALLHAT Collaborative Research Group. 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 Nov 13;166(20):2191-201.

vergleichsweise geringen Arzneimittelnebenwirkungen selbständig absetzen. Die Adhärenz korreliert durchaus mit harten Endpunkten, wie Studien in den Indikationen Hypertonie[6],[7], Diabetes[8], sowie Herzinsuffizienz[9] zeigen.

## Methodik

### Indirekte Vergleiche

Die Methodik der indirekten Vergleiche hätte auch das Berücksichtigen von Placebo-kontrollierten Studien erfordert, um ein vollständiges Bild zu erhalten. Der Ausschluss von Placebo-kontrollierten Studien aus der Netzwerk-Analyse ist nur dann gerechtfertigt, wenn diese Studien keine zusätzliche Information für die indirekten Vergleiche liefern. Dies tun sie im vorliegenden Fall aber sehr wohl. Eine Erklärung, dass die einzelnen betrachteten Wirkstoffe ihren Nutzen dargelegt haben und daher nicht mehr herangezogen werden müssen, mag für die Nutzenbewertung auf Basis direkter head-to-head Vergleichsstudien gelten, nicht aber für Netzwerkanalysen. Die Tatsache, dass die Placebo-kontrollierten Studien älteren Datums sind und damit eventuell ein anderes Studienkollektiv abbilden, lässt sich im Rahmen von statistischen Methoden ausgleichen bzw. untersuchen.

### Bedeutung von $I^2$ als Maß für die Heterogenität und Kriterium für die gepoolte meta-analytische Betrachtung

Ein  $I^2 = 0.5$  und/oder  $p > 0.2$  als strikter threshold für die Durchführbarkeit einer Metanalyse ist ein arbiträrer cut-off.

In der Untersuchung von Rütgers et al. (vorgestellt auf dem Cochrane Colloquium 2008) wurden die Limitationen vorgestellt. Die Autoren zeigen in einer Simulationsstudie, dass bei geringer Heterogenität durch eine höhere

[6] Nelson et al: *Med J Aust*. 2006 Nov 6;185(9):487-9. Self-reported adherence with medication and cardiovascular disease outcomes in the Second Australian National Blood Pressure Study (ANBP2)

[7] Chiuve et al: *Circulation*. 2006 Jul 11;114(2):160-7. 2006 Jul 3. Healthy lifestyle factors in the primary prevention of coronary heart disease among men: benefits among users and nonusers of lipid-lowering and antihypertensive medications.

[8] Ho et al: *Arch Intern Med*. 2006 Sep 25;166(17):1836-41 Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus.

[9] Granger et al: *Lancet*. 2005 Dec 10;366(9502):2005-11. Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial.)

Präzision I<sup>2</sup> gegen 1 geht. I<sup>2</sup> misst den prozentualen Anteil der Variation des Schätzers, der durch Heterogenität und nicht durch den Stichprobenfehler verursacht wird. Dieses Maß ist für die Beurteilung der Poolbarkeit nicht geeignet. Die Autoren schlagen die Schätzung der Interstudienvariation  $\tau$  vor. Da  $\tau$  auf der Ursprungskala gemessen wird, kann a priori eine klinisch relevante Akzeptanzgröße für das Poolen der Studien definiert werden.

#### Zusammenfassung / Gesamtfazit

Aus unserer Sicht sind die Ziele des vorliegenden Berichts weiterhin unklar. Die im Berichtsplan 2.0 festgelegten Mindestfallzahlen und die Mindestbeobachtungsdauer für die Berücksichtigung einzelner Studien erscheinen willkürlich und sind an keiner Stelle ausreichend begründet. Des Weiteren ist die Frage zu stellen, warum die Entwicklung des Diabetes mellitus (Diabetogenität, „new onset of Diabetes“) als zentraler Risikofaktor für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen nicht als eigener patientenrelevanter Endpunkt in den Berichtsplan aufgenommen wurde.

Es bleibt im weiteren unklar, warum der Parameter der Therapietreue (Adhärenz), der die Akzeptanz, Persistenz und Compliance beschreibt, innerhalb der vorliegenden Nutzenbewertung nicht berücksichtigt wird.

Die Methodik der indirekten Vergleiche hätte auch das Berücksichtigen von Placebo-kontrollierten Studien erfordert, um ein vollständiges Bild zu erhalten.

## **A 1.18 Sanofi-Aventis Deutschland GmbH**

### **Autoren:**

Paar, W. Dieter, PD Dr. med.

Rosin, Ludger, Dr. med.

Schwertfeger, Markus, Dr. med.

### **Adresse:**

PD Dr. med. W. Dieter Paar

Sanofi-Aventis Deutschland GmbH

Potsdamer Str. 8

10785 Berlin

**Stellungnahme sanofi-aventis vom 17.10.2008 zum IQWiG-Vorbericht A05-09 „Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffe als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie“, Version 2.0 vom 09.09.2008**

**Zusammenfassung**

Wir begrüßen ausdrücklich die auf Seite 209 des Vorberichts abgegebene Einschätzung zur Bedeutung des Berichts für die praktische ärztliche Tätigkeit: *„Es ist nicht das Ziel des vorliegenden Berichtes, eine Leitlinie für die Behandlung mit Arzneimitteln zu erstellen.“*; *„... in dieser Hinsicht ist es auch nicht von Relevanz, ob die Ergebnisse dieser Nutzenbewertung gängigen Therapieschemata entsprechen“*.

Damit wird die praktische Relevanz des Berichtes ins Verhältnis gesetzt zur Komplexität der Hypertoniebehandlung insgesamt, die weit mehr umfasst als die Auswahl eines ersten Antihypertensivums. Diese Relativierung erscheint uns aber auch aus den folgenden Gründen dringend geboten:

1. Der überarbeitete Vorbericht weist trotz einer Vielzahl eingegangener fachkundiger Kommentare zum initialen Vorbericht weiterhin schwere methodische Mängel auf. Die Berücksichtigung und/oder Nichtberücksichtigung von Studien ist weder konsistent noch nachvollziehbar. Die Studien werden sorgfältig im Hinblick auf Mängel untersucht, die gewonnenen Erkenntnisse werden aber im Bericht nicht ausreichend berücksichtigt.
2. In einzelnen Punkten drängt sich bedauerlicherweise der Eindruck einer Willkürlichkeit des IQWiG bei der Anwendung der sich selbst gegebenen Methodik auf. Zum Beispiel ist nicht nachvollziehbar, warum das Institut in der vorliegenden Bewertung Studien mit einem hohen Anteil nicht-kaucasischer Patienten unverhältnismäßig stark berücksichtigt während es zeitgleich bei einer anderen Nutzenbewertung herausstellt, dass die Ergebnisse solcher Studien auf den deutschen Versorgungsalltag nur eingeschränkt übertragbar seien.
3. Das IQWiG differenziert im vorliegenden Bericht nicht bzw. vollkommen unzureichend zwischen „unerwünschten Ereignissen“ und „unerwünschten Arzneimittelwirkungen“. Das Thema Nebenwirkungen ist nicht aufgearbeitet.
4. Die Bewertung der Diabetesentwicklung durch das IQWiG steht nicht im Einklang mit publizierten wissenschaftlichen Befunden. Die Patientenrelevanz von Diabetesentwicklung ist im Vergleich zu den anderen Endpunkten zumindest als gleichwertig anzusehen.
5. Kommentare und Vorschläge aus den bisherigen Anhörungen zur Verbesserung des Berichtsplans (in der Form des Vorberichts in der Version 1) zur Nutzenbewertung der Hypertonie wurden vollkommen ignoriert. Daher besteht über die vorliegende Stellungnahme hinaus die von uns vorgebrachte Kritik weiterhin nahezu uneingeschränkt.

Wir gehen davon aus, dass auch dem IQWiG daran gelegen ist, den vorliegenden Bericht im Rahmen des Anhörungsverfahrens weiter zu verbessern. Vielleicht kann auf diesem Wege erreicht werden, dass eine größere medizinisch praktische Relevanz erreicht werden kann.

Daher haben wir im Folgenden unsere Kritikpunkte ausformuliert.



**Stellungnahme sanofi-aventis vom 17.10.2008 zum IQWiG-Vorbericht A05-09 „Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffe als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie“, Version 2.0 vom 09.09.2008**

in seiner Analyse durch Paarbildung die Geschwindigkeit der Blutdrucksenkung als Einflussfaktor aus und kam zu den in der Abbildung dargestellten Ergebnissen.

Die vom IQWiG zu Unrecht (siehe unten) ausgeschlossene IDNT Studie ergänzt diese Daten um weitere 1146 Patienten für den Vergleich Irbesartan vs. Amlodipin (HR 1,54; 95%KI 0,97-2,45; p=0,068).

Der Vorbericht gibt für die MOSES Studie an, dass die Gesamtrate der Myokardinfarkte nicht berichtet wurde. Es finden sich in der Publikation von Schrader (23) jedoch Angaben zur Häufigkeit eines akuten Koronarsyndroms: 39/206 in der Eprosartan Gruppe und 48/255 in der Nitrendipin Gruppe. Es fehlt jegliche Begründung, warum das IQWiG somit offensichtlich akute Koronarsyndrome im Gegensatz zum Myokardinfarkt in seiner Bewertung nicht berücksichtigt.

Eine im Januar 2008 publizierte Studie (CASE-J) zum Vergleich von Candesartan mit Amlodipin berichtete eine vergleichbare Inzidenz von Myokardinfarkten in den beiden Studienarmen (11,20): 17/2354 Ereignisse unter Candesartan, 18/2349 Ereignisse unter Amlodipin über ein Follow-up von 3,2 Jahren.

Eine zusammenfassende Betrachtung der vier Studien ist hier zielführender als die selektiv aus einer Studie (VALUE) gezogene Schlussfolgerung, in der zudem Blutdruckdifferenzen nicht hinreichend beachtet werden.

#### **1.4 Umgang mit groben Mängeln**

Unter Punkt 4.3 des Vorberichts heißt es, „Bei „groben Mängeln“ ist die Gesamtaussage der Studie infrage zu stellen, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde.“

Es ist nicht nachvollziehbar, warum folgende Studien in die Bewertung einbezogen werden, obwohl „grobe Mängel“ festgestellt wurden: HAPPHY, MRC, MRC-TMH, VHAS, SHELL, UKPDS-39, JMIC-B. Die Studien HAPPHY und MRC werden darüber hinaus heute anders eingestuft als im Vorbericht in der Version 1. Dort hieß es noch: „Für 2 offene Studien (HAPPHY, MRC) fanden sich keine Informationen zur Verdeckung der Zuteilung, was im Allgemeinen ein relevanter Mangel ist. Die Strukturgleichheit der Gruppen wurde dennoch aufgrund der ausführlichen und zwischen den Gruppen vergleichbaren Angaben zu den Patientencharakteristika zu Studienbeginn als gegeben angesehen, sodass die fehlenden Informationen zur Zuteilungsverdeckung nicht zu einer Abwertung der Studien- und Publikationsqualität führten.“ Hier sind eine konsistente Bewertung und ein transparenter Umgang mit den aus solchen Studien zu gewinnenden Ergebnissen zwingend. Aufgrund der Tragweite der beschriebenen Mängel müssten alle sieben Studien von der Bewertung ausgeschlossen werden.

Insgesamt stellt sich die Frage, warum das IQWiG die Studien überhaupt auf Mängel untersucht, wenn die Ergebnisse der Analysen in der weiteren Aufarbeitung der Daten nicht berücksichtigt werden.

## **2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien**

### **2.1 Ausschluss der Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) Studie**

Der Ausschluss der IDNT Studie ist nach wie vor unverständlich und ungerechtfertigt. Als Ausschlussgrund wird „keine Patienten mit dauerhafter Erhöhung der Blutdruckwerte wie unter 4.1.1 definiert ( $\geq 140/90$  mmHg oder eine antihypertensive Vorbehandlung)“ angegeben. Einschlusskriterium in die IDNT Studie war ein Blutdruck  $> 135/85$  oder eine antihypertensive Vorbehandlung. Tabelle 1 der Publikation von Lewis et al. 2001 (16) zeigt den mittleren Blutdruckwert der Patienten zu Beginn der Studie: Irbesartan 160/87, Amlodipin 159/87, Placebo 158/87 mmHg.

Praktisch alle Patienten in der IDNT Studie hatten eine antihypertensive Vorbehandlung aufgrund einer Hypertonie mit deutlich erhöhten Blutdruckwerten. In einer Arbeit von Berl 2005 (4) wird angegeben, dass Patienten mit einem Blutdruck von  $> 120$  systolisch im Mittel 1,45 antihypertensive Medikamente, bei einem Blutdruck darunter im Mittel 0,98 Medikamente bekamen. Im Studienreport der IDNT Studie findet sich auf Seite 128, dass 45% der Patienten vor Beginn der Studie ACE-Hemmer erhielten. Auf Seite 138 wird ausgeführt, dass während der Screening Phase vor Randomisierung 41,0% Schleifendiuretika erhielten, 27,1% Betablocker, 26,3% Alpha/Betablocker, 22,2 Kalziumkanalblocker und 19,6% zentral wirksame Antihypertensiva. Daher ist die Studie fälschlicherweise und ungerechtfertigt von der Analyse ausgeschlossen worden. Der Vergleich von Irbesartan mit Amlodipin auf der Basis einer Nicht-RAAS Standardtherapie liefert Evidenz für die AT<sub>1</sub>-Blocker im Hinblick auf den primären Endpunkt der Studie (Verdopplung des Serumkreatinins, terminale Nierenerkrankung und Tod). Diese Endpunkte werden im Berichtsplan in der Version 2 sowie im Vorbericht als patientenrelevant akzeptiert.

### **2.2 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 (nach Aussagen der Autoren 24%). Die Festlegung einer Grenze von 5% im Vorbericht erscheint in diesem Kontext vollkommen willkürlich und wird nicht begründet. Es ist festzuhalten, dass dieses „Ausschlusskriterium“ dann auch für andere Studien gelten müsste. Es träfe dann auch für ALLHAT, MOSES, AASK zu. Im per protocol Ergebnis einer Studie erscheint es vollkommen unerheblich, ob die Überkreuzung a priori geplant oder im Studienverlauf aufgetreten ist. Gerade die nicht zu rechtfertigende Nichtberücksichtigung der ANBP-2 Studie ist für die vorliegende Nutzenbewertung in hohem Masse ergebnisrelevant. Würde sie korrekterweise berücksichtigt, so wären Diuretika den ACE Hemmern beim Endpunkt Herzinsuffizienz unterlegen.

### **2.3 Nichtberücksichtigung der ACCOMPLISH Studie**

In der ACCOMPLISH Studie (14) wurde die Kombination von Benazepril und Amlodipin mit der bisher üblichen Kombination Benazepril und Hydrochlorothiazid (HCT) verglichen (<http://clinicaltrials.org/Slides/acoomplish%20draft%20for%20ACC.ppt>). Damit fand ein Vergleich von HCT mit Amlodipin auf der Basis der gemeinsamen Komedikation Benazepril statt. Primärer Endpunkt war die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, definiert als

**Stellungnahme sanofi-aventis vom 17.10.2008 zum IQWiG-Vorbericht A05-09 „Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffe als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie“, Version 2.0 vom 09.09.2008**

kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Hospitalisierung aufgrund instabiler Angina und koronare Revaskularisierung. Über 11.000 Patienten mit einem Alter über 55 Jahren, einer antihypertensiven Vortherapie oder einem systolischen Blutdruck  $\geq 160$  mmHg und einer kardiovaskulären oder renalen Erkrankung bzw. einem Endorganschaden wurden mittels Randomisierung einem der beiden Studienarme zugeordnet. Begonnen wurde mit einer Dosierung von Benazepril 20 mg/Tag in Kombination mit Amlodipin 5 mg/Tag bzw. HCT 12,5 mg/Tag. Nach jeweils einem Monat wurde die Dosierung angepasst, um einen Zielwert von  $< 140/90$  mmHg zu erreichen. Trotz einer vergleichbaren Blutdruckkontrolle unter beiden Therapieoptionen zeigte sich unter der Kombination von Benazepril und Amlodipin eine signifikante Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität um 20%. Die Schlussfolgerung hat direkte Implikationen für den Stellenwert der Diuretika, vor allem im Vergleich zu den Calciumantagonisten.

#### **2.4 Ausschluss von weiteren Studien**

S. 217: „Im vorliegenden Bericht wurden keine Studien zum Vergleich Diuretika vs. Angiotensin-II-Antagonisten eingeschlossen.“ Auch der Vorwurf des IQWiG-Berichtes, dass es für den Vergleich von Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten mit den anderen Wirkstoffgruppen keine Studien gibt, ist unzutreffend. Es gibt 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. (3), Lindholm et al. (17), Schoenberger et al. (22)). 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, sollten sie dennoch in der Diskussion erwähnt werden.

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

#### **3.1 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. Der vorliegende Bericht hat damit keine Aussagekraft für jüngere Patienten mit Hypertonie. Gerade für diese Patientengruppe stellt sich aber die Frage nach der optimalen Initialtherapie der arteriellen Hypertonie.

#### **3.2 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 bzw. deren Übertragbarkeit auf die hiesige Behandlungssituation nicht diskutiert wurden, die vor allem

**Stellungnahme sanofi-aventis vom 17.10.2008 zum IQWiG-Vorbericht A05-09 „Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffe als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie“, Version 2.0 vom 09.09.2008**

bei Afroamerikanern (AASK) und bei Japanern (JMIC-B) durchgeführt wurden. Obwohl diese Studien natürlich global eine große medizinische Bedeutung haben, sind Sie nicht ohne weiteres auf die Versorgungssituation und Entscheidung für eine Therapie in Deutschland übertragbar. Auch das Ergebnis der ALLHAT-Studie kann aufgrund des Patientenkollektivs (großer Anteil farbiger Patienten) nicht ohne weiteres auf die deutsche Bevölkerung übertragen werden.

In diesem Zusammenhang ist das Vorgehen des IQWiG bemerkenswert und die Anwendung der sich selbst gegebenen Methodik innerhalb des Instituts offensichtlich vollkommen inkongruent. Es muss hochgradig erstaunen, dass beim Hypertonievorbericht Studien mit Afroamerikanern und Japanern in die Bewertung einbezogen werden, während das gleiche Institut in der selben Woche einen Vorbericht publiziert (Clopidogrel + ASS bei ACS), bei dem die Übertragbarkeit der COMMIT Studie auf die hiesige Situation unter anderem mit der Feststellung in Frage gestellt wird, dass die Studie ausschließlich an chinesischen Patienten durchgeführt wurde (Vorbericht A04-01B, S. 145; Zeile 6). Hier drängt sich eindeutig der Eindruck einer Willkürlichkeit auf. Dass vor allem die Unterschiede in der Evidenzlage für das Fazit des gesamten Berichts als relevant erachtet werden, entzieht sich jeder Rationale.

### **3.3 Nebenwirkungen**

In seinem Methodenpapier 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 bedeutungsgleich nebeneinander gebraucht (S. 16, Tabelle 1), 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 138): *"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

**Stellungnahme sanofi-aventis vom 17.10.2008 zum IQWiG-Vorbericht A05-09 „Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffe als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie“, Version 2.0 vom 09.09.2008**

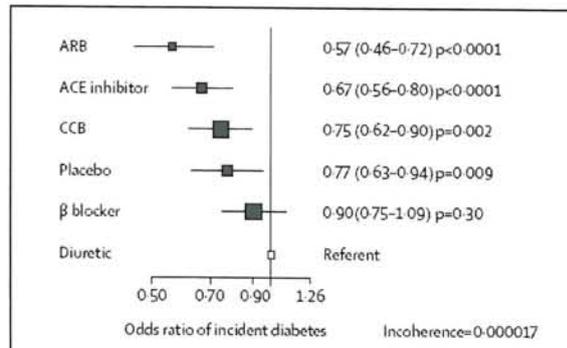
nach MedDRA in Relation zu den einzelnen Substanzen, Diskussion der AR, Differenzierung der "wahren" UAW, Schlussfolgerung im Kontext unterschiedlicher oder vergleichbarer Risiken und deren Gewichtung), wenn diese Risikobetrachtung später mit in die Empfehlungen einfließen soll.

Darüber hinaus 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.

### 3.4 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 (2) bezweifelt. Die Studie ist allerdings nicht geeignet, die an sie gerichtete Frage zu beantworten.

Kernergebnis der Arbeit ist: Es kam in ALLHAT zu einem Anstieg der Nüchtern glukose nach zwei Jahren Studiendauer und des Neuauftretens eines Diabetes im Studienverlauf in allen drei Behandlungsgruppen (Chlortalidon > Amlodipin > Lisinopril). Neu aufgetretener Diabetes nach zwei Jahren führte nach fünf Jahren zu häufigeren CHD Ereignissen (RR 1,64; p=0,06) in der Gesamtstudie, in den einzelnen Behandlungsgruppen war dieser Unterschied aber nicht signifikant (weder für Chlortalidon [RR 1,46; p=0,14], Amlodipin oder Lisinopril). Aus der fehlende 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 Diabetesdauer (ab Neudiagnose) das Risiko für CHD ansteigt und zwar in 10-Jahresintervallen 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 (6,7,13,24). 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

**Stellungnahme sanofi-aventis vom 17.10.2008 zum IQWiG-Vorbericht A05-09 „Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffe als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie“, Version 2.0 vom 09.09.2008**

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.

Aktuell publizierte 30 Jahres-Daten der UKPDS ergänzen diese Daten um einen vor allem mechanistischen Aspekt (12). Eine schlechtere Blutzuckereinstellung über Jahre führt auch später noch zu Spätfolgen im Sinne eines „metabolischen Gedächtnisses“. Die Autoren schlussfolgern, dass eine normnahe Blutzuckereinstellung möglichst früh im Krankheitsverlauf erfolgen muss und nicht erst bei Vorliegen von Folgeschäden.

Unklar bleibt darüber hinaus, warum die Diabetesentwicklung nicht metaanalytisch dargestellt wurde. Auf S. 215 des Vorberichts V2 heißt es: „In der NICE-Leitlinie wurde die Diabetesmanifestation metaanalytisch dargestellt, die im vorliegenden Bericht deskriptiv dargestellt wurde. Auf Metaanalysen zur Diabetesmanifestation wurde im vorliegenden Bericht verzichtet, da nur für den Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten eine Metaanalyse möglich gewesen wäre, sich die Definition von Diabetes mellitus aber zwischen den Studien unterschied (ALLHAT-Studie:  $\geq 126$  mg/dl, INSIGHT-Studie:  $\geq 140$  mg/dl).“ Diese Aussage ist falsch und unverständlich. Insgesamt liegen zu dieser Frage mindestens 22 Studien vor (9), die die Inzidenz des Diabetes unter der Medikation untersucht haben. Dazu zählen Analysen zu AT<sub>1</sub>-Blockern in den Studien CHARM (21), LIFE (8), SCOPE (18) und VALUE (15). Entsprechend schlussfolgern die aktuellen ESC Leitlinien (19).

### 3.5 Begleiterkrankungen

„Compelling indications“, wie sie von JNC VII formuliert wurden, schränken die Auswahl von Antihypertensiva bei Patienten mit Hypertonie ein. So liegt es bei Vorliegen einer Herzinsuffizienz nahe, Diuretika und/oder ACE-Hemmer für die Behandlung der Herzinsuffizienz einzusetzen. Ebenso erscheint es sinnvoll, Angiotensin-Rezeptorblocker bei linksventrikulärer Hypertrophie einzusetzen, damit die nachgewiesene Reduktion der Schlaganfälle im Vergleich zum Betablocker bei dieser Patientengruppe erreicht werden kann. Der IQWiG nimmt sich dieser Thematik allerdings leider nicht an und fokussiert in der Identifikation des Mittels der ersten Wahl auf Hypertoniker ohne Begleiterkrankungen. Die Übertragbarkeit der Ergebnisse in den Behandlungsalltag ist daher stark eingeschränkt. Für die Behandlung jüngerer Patienten sowie Patienten mit Begleiterkrankungen (compelling indications) werden im Bericht keine Evidenz basierten Empfehlungen abgegeben.

**Stellungnahme sanofi-aventis vom 17.10.2008 zum IQWiG-Vorbericht A05-09 „Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffe als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie“, Version 2.0 vom 09.09.2008**

**3.6 Methodik**

**3.6.1 Netzwerk Metaanalysen**

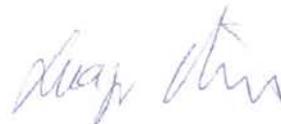
In den vorliegenden Bericht werden ausschließlich Studie eingeschlossen, die aktive Substanzen miteinander vergleichen. Plazebo kontrollierte Studien finden keine Berücksichtigung. Auf der anderen Seite wird bei den ab S. 223 des Vorberichts V2 vorgestellten Netzwerk Metaanalysen ebenfalls auf den Vergleich mit Plazebo verzichtet. Dieses Vorgehen ist nicht adäquat, da Plazebo ein häufiger Komparator ist und damit Evidenz für indirekte Vergleiche über Plazebo verloren geht. Ein konsistentes Vorgehen wäre hier sicher sinnvoll.

**3.6.2 Eskalationsschemata**

Ein Einschlusskriterium des Vorberichts sind vergleichbare Eskalationsschemata. Vergleichbare Eskalationsschemata führen aber in bestimmter Situation zu einer Bevorzugung bestimmter Therapiearme, in anderer Situation zu einer Benachteiligung. Es ist z.B. unbestritten, dass eine Kombinationstherapie eines ACE-Hemmers mit einem weiteren ACE-Hemmer (wie in ALLHAT möglich und geschehen) oder Betablocker weniger Sinn macht als dessen Kombination mit einem Diuretikum. Von daher wäre es dringend geboten, Studien wie ASCOT-BLPA mit in die Bewertung der Antihypertensiva mit einzubeziehen.

**3.6.2 Daten aus primären und sekundären Endpunkten**

Sensitivitätsanalysen für „die Art der Endpunkterhebung (primärer / sekundärer Endpunkt)“ sind wichtig, können aber auf Grund mangelnder „Masse“ nicht durchgeführt werden. Unklar erscheint in diesem Kontext, ob primäre und sekundäre Endpunkte in den vom IQWiG durchgeführten Analysen immer als gleichwertig eingestuft werden und ob z.B. eine Metaanalyse nur aus Daten von sekundären Endpunkten im Ergebnis Daten aus primären Endpunkten egalisieren kann.



PD Dr. med. W. Dieter Paar    Dr. med. Markus Schwertfeger    Dr. med. Ludger Rosin

#### **4. Literatur**

1. Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie. Hochdruckliga 2008.
2. 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.
3. Benz J, Oshrain C, Henry D, Avery C, Chiang YT, Gatlin M. Valsartan, a new angiotensin II receptor antagonist: a double-blind study comparing the incidence of cough with lisinopril and hydrochlorothiazide. *J Clin Pharmacol* 1997; 37: 101-7.
4. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, et al. Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16: 2170-9.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369: 201-7.
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. 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: 979-90.
12. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HA. 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. *N Engl J Med* 2008.
13. 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.
14. Jamerson KA, Bakris GL, Wun CC, et al. Rationale and design of the avoiding cardiovascular events through combination therapy in patients living with systolic hypertension (ACCOMPLISH) trial: the first randomized controlled trial to compare the clinical outcome effects of first-line combination therapies in hypertension. *Am J Hypertens* 2004; 17: 793-801.

**Stellungnahme sanofi-aventis vom 17.10.2008 zum IQWiG-Vorbericht A05-09 „Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffe als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie“, Version 2.0 vom 09.09.2008**

15. Julius S, Kjeldsen SE, 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.
16. 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.
17. 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). *J Hypertens* 2003; 21: 1563-74.
18. 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. *J Hypertens* 2003; 21: 875-86.
19. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, et al. 2007 Guidelines for the Management of Arterial Hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *J Hypertens* 2007; 25: 1105-87.
20. Ogihara T, Nakao K, Fukui T, et al. Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks: candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial. *Hypertension* 2008; 51: 393-8.
21. Pfeffer MA, Swedberg K, Granger CB, et al. Effects of candesartan on mortality and morbidity in patients with chronic heart failure: the CHARM-Overall programme. *Lancet* 2003; 362: 759-66.
22. Schoenberger JA. Losartan with hydrochlorothiazide in the treatment of hypertension. *J Hypertens Suppl* 1995; 13: S43-7.
23. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, 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: 1218-26.
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. 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.

## **A 1.19 Solvay Arzneimittel GmbH**

### **Autoren:**

Möbius, Julia, Dr.

Sachse, Alisia, Dr.

### **Adresse:**

Dr. Julia Möbius

Solvay Arzneimittel GmbH

Hans-Böckler-Allee 20

30173 Haar

**Stellungnahme der Solvay Arzneimittel GmbH**  
zum Vorbericht Version 2.0 des IQWiG: „Vergleichende Nutzenbewertung  
verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl  
bei Patienten mit essentieller Hypertonie“  
**Auftragsnummer: A 05-09**

**1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien**

entfällt in dieser Stellungnahme

**2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien**

entfällt in dieser Stellungnahme

**3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität**

entfällt in dieser Stellungnahme

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

- Bereits der erste Satz im Fazit ist schon allein aus formaler Sicht falsch. Es wird darin die Behauptung aufgestellt, dass Diuretika keiner anderen Wirkstoffgruppe unterlegen sind. Jedoch wird im Vorbericht selbst festgestellt, dass keine direkten Vergleichsstudien zwischen Diuretika und Angiotensin-II-Antagonisten vorhanden sind. Also darf keine verallgemeinernde Aussage über Diuretika im Vergleich zu allen anderen Wirkstoffgruppen vorgenommen werden.

Referenz:

Vorbericht Version 2.0 des IQWiG: „Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie“, Auftragsnummer: A 05-09

- 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 könnten bei geringerer Evidenzstufe entsprechend markiert werden. Sie erlauben eine umfassendere Einschätzung patientenrelevanter Parameter. 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

- Zwischen Insult und Transitorischer Ischämischer Attacke (TIA) wird im Vorbericht differenziert, obwohl dies als überholt gilt. So heißt es unter 4.1.3 Zielgrößen, dass zur Bewahrung der Übersichtlichkeit und Interpretierbarkeit nur noch u.a. folgender Endpunkt ausführlich erfasst, metaanalytisch betrachtet und interpretiert wird: „Insult, tödlich, nicht tödlich“. An den Zahlen im Ergebnisteil (Abschnitt 5) ist zu erkennen, dass Fälle von TIA nach Interpretation des IQWiG nicht unter diese Definition fallen. Sie fließen lediglich in den Anhang K unter dem Stichwort „zerebrovaskuläre Ereignisse“ bzw. in die Gesamtrate der kombinierten kardiovaskulären Endpunkte ein.

Gegen die Trennung von Insult und TIA spricht im Sinne der Patientenrelevanz, dass eine TIA einem Schlaganfall gleichzusetzen ist. Sie erfordert ebenfalls eine schnelle Akutversorgung mit dem gleichen diagnostischen Aufwand sowie ebenfalls eine Sekundärprophylaxe. Das Risiko für weitere Insulte nach TIA ist sowohl kurz- als auch langfristig erhöht. Eine TIA kann unabhängig von weiteren Schlaganfällen zu Tod, Behinderung oder anderen Komplikationen (z.B. pneumologischen oder urologischen) führen. Schließlich ist zu berücksichtigen, dass Insult + TIA in einigen Studien einen gemeinsamen Studienendpunkt darstellten, so dass eine nachträgliche Trennung auch aus statistischer Perspektive kritisch ist.

#### Referenzen:

1. [http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/20akute\\_ischaemie\\_mittab.pdf](http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/20akute_ischaemie_mittab.pdf)
  2. Sander D, Conrad B. Die transitorisch ischämische Attacke – ein medizinischer Notfall. Dt. Ärzteblatt 2006;103 (30) A2041-A2046
  3. Van Wijk, I.; Kappelle, L.J.; Van Gijn, J.; Koudstaal, P.J.; Franke, C.L.; Vermeulen, M.; Gorter, J.W.; Algra, A.: Long-term survival and vascular event risk after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: A cohort study. Lancet 2005; 365:2098-2104
  4. Coull A, Lovett J, Rothwell P, on behalf of the Oxford Vascular Study. Early risk of stroke after a TIA or minor stroke in a population-based incidence study. British Medical Journal 2004; 328: 326-328
  5. Rothwell, P.M.; Giles, M.F.; Chandratheva, A.; Marquardt, L.; Geraghty, O.; Redgrave, J.N.E.; Lovelock, C.E.; Binney, L.E.; Bull, L.M.; Cuthbertson, F.C.; Welch, S.J.V.; Bosh, S.; Carasco-Alexander, F.; Silver, L.E.; Gutnikov, S.A.; Mehta, Z., on behalf of the EXPRESS study: Effect of urgent treatment of transient ischemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. Lancet 2007, 370:1432-1442
  6. Daffertshofer, M.; Mielke, O.; Pullwitt, A.; Felsenstein, M.; Hennerici, M.: Transient ischemic attacks are more than "ministrokes". Stroke 2004, 35:2453-2458
  7. Schrader, J.; Lüders, S.; Kulschewski, A.; Hammersen, F.; Plate, K.; Berger, J.; Zidek, W.; Dominiak, P.; Diener, H.C.: Response. Stroke 2006; 37(2):338
- Da die MOSES-Studie im Unterschied zur VALUE-Studie eine Sekundärpräventionsstudie bei Patienten nach Schlaganfall ist, ergaben sich gegensätzliche Ergebnisse innerhalb des Wirkstoffgruppenvergleiches zwischen Angiotensin-II-Antagonisten und

Kalziumantagonisten, so dass eine gemeinsame Aussage nicht möglich war. Patienten nach einem zerebrovaskulären Ereignis wurden den im Beobachtungsplan vordefinierten Subgruppen nicht zugeordnet, obwohl hier durchaus die Kategorie „Begleiterkrankungen“ im Sinne von Folgen einer zerebrovaskulären Krankheit zugetroffen hätte. Gemäß ICD-10-GM Version 2008 kämen z.B. die Codes unter I69.- infrage. Da diese Zuordnung nicht erfolgt ist, fehlen differenzierte Hinweise für die Primär- und Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls in der Zusammenfassung und im Fazit.

Nach Auffassung des IQWiG war das Ziel der Untersuchung, die für den Versorgungsalltag wichtige Frage zu beantworten, inwieweit der Nutzen einer medikamentösen Blutdrucksenkung von der Wahl des Wirkstoffes in der jeweiligen Entscheidungssituation abhängt. Zu einer Entscheidungssituation gehört auch die Berücksichtigung erlittener Schlaganfälle, zumal diese eine große Praxisrelevanz haben. Die sozialen und ökonomischen Konsequenzen eines Schlaganfalls stellen eine beachtliche Belastung für die Patienten, Kostenträger und die Gesellschaft dar in Hinblick auf vorzeitigen Tod, Langzeitbehinderung, Einschränkungen in sozialen Bereichen, Pflegekosten, Produktivitätsverlust und Zeitaufwand für die Pflege. In Industrieländern ist Schlaganfall die dritthäufigste Todesursache und der Hauptgrund für schwerwiegende Langzeitbehinderung bei Erwachsenen. Unter 1 Mio. Einwohner befinden sich 12.000 Personen, die bereits zerebrovaskuläre Ereignisse überlebt und ein hohes Risiko für Folgeereignisse haben.

**Referenzen:**

1. <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/diagnosen/icd10/htmlgm2008/fr-icd.htm>
2. Kolominsky-Rabas,P.L.; Heuschmann,P.U.; Marschall,D.; Emmert,M.; Baltzer,N.; Neundorfer,B.; Schöffski,O.; Krobot,K.J.: Lifetime cost of ischemic stroke in Germany: results and national projections from a population-based stroke registry: the Erlangen Stroke Project. Stroke 2006,37:1179-1183
3. Hankey,G.J.; Warlow,C.P.: Treatment and secondary prevention of stroke: Evidence, costs, and effects on individuals and populations. Lancet 1999, 354:1457-1463

- 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 handelte. Diese Frage hätte sich möglicherweise durch eine Autorenanfrage klären lassen. Jedoch wird aus Anhang D ersichtlich, dass es keine entsprechende Autorenanfrage gab.  
(Referenz liegt dem IQWiG vor: Lewis et al. 2001, N Engl J Med)
- Das IQWiG hält eine Differenzierung nach Wirkstoffen nicht für erforderlich und stellt eine Annahme von Klasseneffekten nicht infrage. Dies ist jedoch kritisch, wenn die Anzahl der analysierten Studien die Anzahl der Wirkstoffe einer Gruppe weit unterschreitet. Beispielsweise wurden nur drei Studien zur Bewertung der ACE-Hemmer herangezogen,

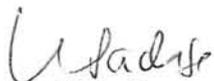
obwohl es in dieser Gruppe 13 Substanzen im deutschen Markt gibt, und ebenfalls drei Studien für die Angiotensin-II-Antagonisten bei sieben in Deutschland zugelassenen Substanzen dieser Gruppe.

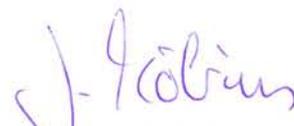
Referenz: Rote Liste® 2008

Insgesamt sollte die Nutzenbewertung incl. der damit verbundenen Empfehlungen differenzierter nach Wirkstoffen und Patientencharakteristika vorgenommen werden.

Eine wissenschaftlich ausgewogene Auswahl der Antihypertensiva, die einer ständigen Prüfung unterliegt, stellen die Leitlinien der Deutschen Hochdruckliga® dar, nach denen nicht allein Diuretika, sondern fünf Substanzklassen als Mittel der ersten Wahl eingeordnet sind. Sie tragen der Erkenntnis Rechnung, dass eine Therapieentscheidung patientenbezogen durchzuführen ist.

Auch unter dem Aspekt, dass viele Hypertoniker nicht mit einer antihypertensiven Monotherapie auskommen, ist die Relevanz dieses Vorberichtes nur von untergeordneter Bedeutung und darf nicht zu einer Entscheidung verleiten, die generell über alle Bluthochdruckpatienten getroffen wird.

  
Dr. Alisia Sachse

  
Dr. Julia Möbius

## **A 1.20 Takeda Pharma GmbH**

### **Autoren:**

Kiel, Gerhard, Dr. med.

Huebner, Reinhold, Dr. med.

### **Adresse:**

Dr. med. Gerhard Kiel

Takeda Pharma GmbH

Viktoriaallee 3–5

52066 Aachen

## **Stellungnahmeverfahren A05-09 Vorbericht 2.0**

### **Stellungnahme der Takeda Pharma GmbH**

- 1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien**
- 2. Benennung einer zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten relevanten Studie**

*All-Antagonisten versus Kalziumantagonisten: Kein Exzeß an Myokardinfarkten*

*VALUE und MOSES sind neu zu bewerten*

*CASE-J ist eine neue, im Vorbericht nicht genannte, aber relevante Studie*

Der neue Vorbericht kommt wieder zu dem Ergebnis, daß die Kalziumantagonisten gegenüber den All-Antagonisten hinsichtlich des Myokardinfarktrisikos einen Zusatznutzen haben sollen und stützt sich in seiner Argumentation erneut und wieder ausschließlich auf die Ergebnisse der VALUE-Studie, der Vergleichsstudie zwischen dem All-Antagonisten Valsartan und dem Kalziumantagonisten Amlodipin [1].

Hierzu gibt es aber neue Evidenz aus einer Verum-Verum-Vergleichsstudie zwischen dem All-Antagonisten Candesartan und dem Kalziumantagonisten Amlodipin: Die im Februar 2008 publizierte CASE-J ist eine japanische Endpunktstudie, welche die kardiovaskulären Langzeiteffekte bei 4728 Hypertonikern über einen mittleren Zeitraum von 3.2 Jahren untersucht hat [2]. Rationale, Design und Methodik waren 2003 publiziert worden [3].

Im ihrem primären Endpunkt, der Kombination aus kardiovaskulärer Mortalität und Morbidität, fand sich kein signifikanter Unterschied zwischen Candesartan und Amlodipin und auch in keiner der Unterkategorien, die kombiniert den primären Endpunkt bildeten, und insbesondere auch nicht bei den Myokardinfarkten, wo die Inzidenzen vergleichbar waren [17/2354 (Candesartan) versus 18/2349 (Amlodipin)].

Diese neuen Ergebnisse sowie die älteren bereits in unserer ersten Stellungnahme kommunizierten post-hoc-Analysen zur VALUE-Studie [4] sind ein starkes Indiz dafür, daß die in der VALUE-Studie festgestellten Unterschiede in dieser Kategorie tatsächlich blutdruckbedingt waren und keinen Substanzklasseneffekt darstellen.

Es ist eine Tatsache, die in Studien mit hypertonen Risikopatienten immer wieder gesehen wird: Relevante Blutdruckdifferenzen nehmen einen signifikanten Einfluß auf die kardiovaskulären Endpunkte. Um zu schlüssigen Aussagen zu kommen, sind Unterschiede im Lichte der Blutdruckunterschiede zu diskutieren, ggf. zu korrigieren.

Auch in VALUE waren die Blutdruckdifferenzen zwischen Valsartan und Amlodipin von Anfang diskutiert worden, bei Erscheinen der Hauptpublikation waren die dahinter stehenden Effekte mit den üblichen statistischen Routinen aber noch nicht belegbar, denn weder in den Baselinedaten noch bei den Abschlußwerten fanden sich die für die Effekte relevanten Blutdruckunterschiede. Tatsächlich wurden sie schon unmittelbar nach Exposition mit den Substanzen wirksam und blieben es auch im weiteren Verlauf. Schon nach dem ersten Monat lagen Blutdruckunterschiede von systolisch 4,0 mmHg zugunsten von Amlodipin vor, zu einem Zeitpunkt, wo noch 50% mehr Valsartan-Patienten Blutdruckwerte >160 mmHg systolisch aufwiesen, und vor allem in den ersten 6 Monaten war die bessere Blutdrucksenkung per se als Störvariable so stark gewesen, daß sie noch das Endergebnis hat verzerren können, obwohl sich zu diesem Zeitpunkt die Blutdruckunterschiede wieder angenähert

hatten (Differenzen 2,2/1,6mmHg). Es hatten von der schnelleren Blutdrucksenkung unter Amlodipin mehr Patienten profitiert, dadurch waren auch mehr Patienten als in der Valsartangruppe vor einem frühzeitigen Myokardinfarkt bewahrt worden. Dies haben erst die nachträglichen Analysen von Weber mit statistischer Signifikanz belegen können [4]. Wir hatten die Publikation von Weber in unserer ersten Stellungnahme eingereicht. Es ist bedauerlich, daß sie offenbar überhaupt nicht zur Kenntnis genommen wurde, denn im neuen Vorbericht werden die Unterschiede in den Inzidenzen der Herzinfarkte, die mit großer Wahrscheinlichkeit das Ergebnis einer statistischen Verzerrung sind, wieder nur aus der Hauptpublikation abgeleitet.

In CASE-J waren gegenüber Amlodipin Blutdruckunterschiede gar nicht aufgetreten, daraus ableitbare Blutdruckeffekte konnten daher auch nicht wirksam werden, was als Erklärung für das Fehlen von Differenzen in allen Endpunkten ausreichend ist. Candesartan und Amlodipin wurden zu Beginn niedrig dosiert und die Dosisstärken waren in den nächsten Eskalationsstufen vorsichtig bis zur Zieldosis erhöht worden. Dadurch kam es von Anfang an zu einer sehr gleichmäßigen und in beiden Gruppen vergleichbaren Blutdrucksenkung mit klinisch nicht relevanten Differenzen von 1,7/0,6 mmHg, die zudem von Beginn bis zum Ende kaum variierten. Aufgrund des nahezu deckungsgleichen Blutdruckprofils war es ausgeschlossen, daß die Blutdrucksenkung oder die absolute Blutdruckhöhe einen Einfluß auf den Ausgang der Studie nehmen konnte mit dem Ergebnis, daß es zu überhaupt keinen Unterschieden in den Mortalitäts- und Morbiditätsziffern kam.

Einen der CASE-J vergleichbaren Blutdruckverlauf sehen wir auch in MOSES [5], der Vergleichsstudie zur Sekundärprävention des Schlaganfalls zwischen einem anderen All-Antagonisten (Eprosartan) und einem anderen Kalziumantagonisten (Nitrendipin). Bei nahezu identischem Blutdruckverhalten über der vierjährigen Beobachtungsdauer fand sich kein Hinweis auf einen Unterschied in den sekundären kardiovaskulären Endpunkten. In der Publikation finden sich die Inzidenzen unter den Resultaten für die sekundären Endpunkte, wo anstelle „Myokardinfarkte“ der synonym gebrauchte Begriff „akute koronare Ereignisse“ verwendet wird. Die absoluten Zahlen für beide Substanzen unterscheiden sich nicht signifikant (Eprosartan N=39 versus Nitrendipin N= 48).

Auch in ALLHAT [6], wo die Inzidenz der Myokardinfarkte primärer Endpunkt war, war Amlodipin in niedriger Anfangsdosis eingesetzt und vorsichtig höherdosiert worden. Am Ende der Studie hatte Amlodipin sogar zu einer geringfügig schlechteren Blutdruckkontrolle im Vergleich zum Diuretikum geführt, aber die Unterschiede blieben so gering, daß sie weder gegenüber dem Diuretikum noch dem ACE-Hemmer einen Einfluß auf die Inzidenz der Myokardinfarkte nehmen konnten.

Durch das Fehlen der artifiziellen „Auswaschphase“ sind diese drei großen Endpunktstudien (VALUE, CASE-J und ALLHAT) auch methodisch miteinander vergleichbar, in ihnen „rollten“ die Patienten direkt aus der Phase ihrer aktiven Therapie in die des Studienprotokolls hinüber (sog. „roll-over“-Prinzip).

Die Ergebnisse der VALUE-Studie sind außerordentlich gut analysiert worden und in zahlreichen Publikationen dargestellt worden. Ihre Kenntnisnahme hätte zur Aufklärung der Fehlinformation beigetragen können. Die Ergebnisse zweier weiterer Vergleichsstudien (CASE-J und MOSES) zeigen nicht nur vergleichbare Inzidenzen für den Myokardinfarkt, sie liefern auch weitere Indizien für den Blutdruckeffekt. Sie widerlegen damit die Annahme, daß es einen Substanzklassenunterschied zwischen All-Antagonisten und Kalziumantagonisten bezüglich des Myokardinfarkttrisikos gibt und damit einen Zusatznutzen für die Kalziumantagonisten.

**3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität,**

Keine

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

*Die geringe Zahl von Studien läßt nur wenige sinnvolle Metaanalysen zu*

Im Fazit des neuen Vorberichtes werden nach längerer und einer nach Einzelkategorien durchaus differenzierten Zusammenfassung am Ende doch wieder die Diuretika als die einzige Substanzklasse zur Therapie der ersten Wahl empfohlen, diesmal als Resümee einer „Gesamtschau der Ergebnisse“. Diese beschränkt sich allerdings wieder auf ein kleines Set von 16 Studien. Von diesen 16 Studien weisen nur neun keine groben Mängel in der Studien- und Publikationsqualität auf, wie uns der Vorbericht selbst wissen läßt.

Zu kritisieren ist in erster Linie die starke Restriktion auf nur wenige Studien, wodurch Evidenz, die andere große und vieldiskutierte Hochdruckstudien liefern könnten, ausgeschlossen bleibt. Die im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens geforderte Änderung der Selektionskriterien, um auch den Einschluß der ANBP-2 [7] und ASCOT-BPLA [8] zu ermöglichen, ist wohl wegen ihrer Plausibilität bedacht und im neuen Vorbericht diskutiert worden, hat am Ende aber nur zur Schaffung eines neuen Kriteriums geführt, denn diese Studien bleiben weiterhin ausgeschlossen.

Die Diskussion auf den Seiten 207 und 208 des Vorberichtes um das neue 5%-Kriterium und die Begründungen, die den Ausschluß der Studien rechtfertigen sollen, sind von einem wissenschaftlichen Standpunkt aus gesehen defensiv und kleinlich. Man möge bitte zur Kenntnis nehmen, daß es in allen großen Endpunktstudien mit einer Laufzeit von mehreren Jahren und praktisch nur in den höheren Eskalationsstufen immer zu ungeplanten cross-overs kommt, die von den Studienleitern auch bestätigt werden, wenn man hartnäckig genug danach fragt. Die Prüfärzte wollen ihre Patienten nämlich auch innerhalb der Studie optimal behandelt wissen v.a. zu einem Zeitpunkt, wenn ihnen die wirksamen Substanzklassen ausgehen, weil sie studienbedingt zu verbotener Comedikation erklärt werden. Das Blutdruckziel ist zuletzt nur durch ein Durchbrechen dieses Verbotes und durch Hereinnahme der Substanzklasse aus dem Vergleichsarm möglich. Manche Prüfpläne antizipieren diese Situation, andere nicht, es ändert aber nichts an der Tatsache selbst. Man muß es aus ethischen Gründen zulassen und so redlich sein, diese Patienten als Protokollverletzer entweder von der späteren Analyse auszuschließen oder mit geeigneten statistischen Methoden auswerten. Nach Aussage der befragten Autoren der ANBP-2-Studie betrug dieser Anteil kumulativ 24%, es sei aber daran erinnert, daß auch für die ALLHAT-Studie über einen Anteil von 20-25% cross-overs berichtet worden ist. Sollten diese Zahlen einseitig ignoriert worden sein, dann ist die ganze Diskussion unredlich.

ANBP-2, die im Gegensatz zu ALLHAT eine Überlegenheit der ACE-Hemmer zeigt, hätte aber die spärliche Datenlage zum Vergleich Diuretika versus ACE-Hemmer

erweitern können und Metaanalysen möglichst gemacht, die deswegen nicht möglich wurden, weil ALLHAT als einzige Studie für diesen Vergleich zugelassen ist.

Statt dessen sind wieder fragwürdige Studien eingeschlossen, die in keine der Metaanalysen sinnvoll eingeschlossen werden konnten oder umständliche Diskussionen notwendig machten – Beispiel HAPPHY, die nur Männer untersucht hat.

Der Vorbericht gesteht sich selbst die geringe Zahl an Studien ein und damit auch indirekt die Grenzen der eigenen Methodik. Es stellt sich nämlich heraus, daß es nicht leicht ist, mit einer Handvoll heterogener Studien überhaupt sinnvolle Metaanalyse zu fahren. Gravierend wird dieser Mangel besonders für den Nutzenvergleich zwischen den  $\beta$ -Blockern und Diuretika. Trotzdem drei Studien in die Selektion kamen und jede auf entsprechende Daten verweisen konnte, wird eingestanden, daß wegen ausgeprägter Heterogenität keine Metaanalysen durchgeführt werden konnten und damit Aussagen weder zur Gesamtmortalität, noch zur Gesamtrate der Myokardinfarkte, noch zu den Insulten sinnvoll ableitbar sind. Dies sind aber die wichtigsten Endpunkte für den Hochdruckpatienten überhaupt. Oftmals wird die Metaanalyse auch deswegen nicht zugelassen, weil die Definition des Endpunktes der Studie nicht exakt der des Institutes entspricht.

#### *Wichtige Sensitivitätsanalysen zur Robustheit der Ergebnisse fehlen*

Sensitivitätsanalysen, die die Ergebnisse bezüglich der Variation wichtiger Faktoren überprüfen sollen, werden im Methodikteil zwar angekündigt und hätten angesichts der Heterogenität der Daten auch konsequent angewendet werden müssen, aber der neue Vorbericht läßt uns wissen, daß sie in den meisten Fällen gar nicht eingesetzt werden konnten, weil „nach Zusammenstellung der verfügbaren Daten nur wenige Studien“ für einen direkten Vergleich übriggeblieben waren. Es erhöht nicht gerade das Vertrauen in die Ergebnisse der verbliebenen Metaanalysen, wenn deren Resultate „mangels Masse“ nicht auf Robustheit überprüft werden konnten, denn im Klartext heißt das: Die Information, ob die Aussagen zugunsten einer bestimmten Stoffklasse auch noch Bestand haben, wenn einzelne mit Unsicherheit behaftete Annahmen zu relevanten und praedefinierten Störgrößen nicht auch anders bewertet worden wären - was der Sinn von Sensibilitätsanalysen ja ist – erhalten wir und auch die künftigen Entscheidungsträger nicht.

Es bleibt auch völlig unklar, ob die Art der Endpunkterhebung - als primäre oder sekundäre Zielgrößen – eine Rolle gespielt hat. Eine Gegenüberstellung der Ergebnisse hinsichtlich dieses sensiblen Kriteriums war nach Aussage des Vorberichtes in keinem Falle durchführbar, weil „lediglich insgesamt 5 Studien einen primären Endpunkt mit verwertbaren Informationen definierten, der dem in dem vorliegenden Bericht als patientenrelevant betrachteten Endpunkt entsprach“. Dieser Punkt ist aber nicht trivial, denn es handelt sich um ein essentielles Kriterium der evidenzbasierten Medizin. Damit durften unterschiedslos primäre und sekundäre Endpunkte aus allen Studien gepoolt werden, um zu Aussagen zu kommen, die man als valide eigentlich zunächst nur aus der Analyse primärer Endpunkte ziehen darf.

Dieses Manko stellt den Stellenwert insbesondere der ALLHAT-Studie in Frage, weil sie die bei weitem größte Studie in der Selektion ist, und der für die Diuretika festgestellte Zusatznutzen gegenüber den Kalziumantagonisten und den ACE-Hemmern ausschließlich aus ihren sekundären Endpunkten abgeleitet wird. Auf der anderen Seite fehlt die für das Risiko der Myokardinfarkte und eine der Bedeutung

dieses Risikos angemessene eindeutige Stellungnahme zur Risikoreduktion durch die einzelnen Substanzklassen, die man Kraft der Macht dieser Studie hätte abgeben müssen. Denn hierfür waren die Voraussetzungen eindeutig erfüllt: Der primäre Endpunkt von ALLHAT ist definiert als die Summe aus den tödlichen koronaren Ereignissen und den nicht tödlichen Myokardinfarkten. Die für den Zusatznutzen in der Formulierung nur geringfügig abweichende Zielgröße der tödlichen und nicht tödlichen Myokardinfarkte ist darin vollständig eingebettet. Mit der dünnen Begründung, daß in ALLHAT „die Gesamtrate der Myokardinfarkte nicht erfaßt worden sei“ hat man sich mit der Metaanalyse auch im Fazit die ausdrückliche Formulierung zum vorhandenen oder fehlenden Zusatznutzen ersparen können, die immer als Satz verbalisiert ist, wenn das Ergebnis aus der Metaanalyse evident ist.

Nicht nur, daß sich kumulative Ereignisraten zum primären Endpunkt auf der Powerpoint-Präsentation der ALLHAT-Homepage finden lassen, auch die Meinung der ALLHAT-Autoren zum primären Endpunkt ist hier eindeutig und in dieser Eindeutigkeit hätte auch das Fazit zu den Diuretika formuliert werden müssen: Daß Diuretika, Kalziumantagonisten und ACE-Hemmer sich weder hinsichtlich der „*major coronary heart disease events*“ (in dieser Studie synonym für Myokardinfarkte) noch hinsichtlich der Gesamtmortalität unterscheiden oder in den Worten des Vorberichtes: *Im Vergleich mit Kalziumantagonisten oder ACE-Hemmern ist der Zusatznutzen der Diuretika hinsichtlich des Risikos für Myokardinfarkte (resp. Gesamtmortalität) nicht belegt.* Es ist nicht einzusehen, daß diese Studie mit dem Umfang von 33.000 Patienten und einem für die Zielgröße passendem primären Endpunkt ausgerechnet bei den koronaren Ereignissen „kneifen“ darf, wo für die Metaanalyse Vergleichsstudien mit  $\beta$ -Blockern (drei) und Calciumantagonisten (fünf) zur Verfügung stehen. Auf der anderen Seite darf sie mit dem Gewicht von 94% in die Metaanalyse gehen und gegen die gleichen Studien ihre Überlegenheit in der Kategorie der Herzinsuffizienz, einem sekundären Endpunkt, reklamieren.

#### *Nebenwirkungen*

In seinem Methodenpapier (IQWiG – Methoden. Version 3.0 vom 27.05.2008, Seite 98) 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 (S.16, Tabelle 1), 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, statt dessen finden sich überwiegend deskriptive Darstellungen der Ereignishäufigkeiten. Der Bericht führt zudem aus (Seite 138): "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.

#### *Die Ausgangssituation des Hypertonikers ist nicht gewürdigt*

Mit der einseitigen Festlegung auf die Reduktion von Hypertoniefolgekomplikationen und auf eine einzige Wirkstoffgruppe der ersten Wahl wird die Ausgangssituation des einzelnen Hypertonikers überhaupt nicht gewürdigt.

Spricht der Arzt von der Reduktion von Hypertoniefolgekomplikationen, dann hat er entweder ein konkretes Risiko vor Augen, das seinen Patienten angesichts eindeutiger Befunde aus den Voruntersuchungen zum Risikopatienten für einen Herzinfarkt, Schlaganfall oder Nierenversagen ausweist oder aber kein bestimmtes und nur das allgemeine Risiko, z.B. bei unauffälligen Befunden.

Es wird nicht klar, welchem der Ziele letztendlich der Vorbericht dienen soll. Ohne weitere Klarstellung hat man den Eindruck, Diuretika seien für alle Hypertoniker die angemessene Therapie der ersten Wahl. Dabei hat die Hypertonie eine große Bandbreite mit zwei Extremen: Eine unkomplizierte, die sie bei frühzeitiger Diagnose, z.B. im mittleren Lebensalter nur zu einem kardiovaskulären Risikofaktor unter vielen macht, und eine komplizierte, die sie zu einem aggravierenden Risikofaktor bei bereits eingetretenen Organschäden macht. Wenn die Therapie als Prophylaxe des mit der Hypertonie assoziierten allgemeinen Risikos ausgewiesen sein soll, dann hätte man noch einmal ausdrücklich auf den Zusatznutzen hinsichtlich eines Schlaganfalls oder Myokardinfarktes hinweisen müssen. Wenn die Therapie aber auf die Pathophysiologie der Begleiterkrankung und die Pharmakologie des Präparates abgestimmt sein muß, dann hätte man unbedingt das Konzept der „*compelling indication*“, mit anderen Worten die Ausgangssituation des Patienten, in die Überlegungen miteinbeziehen müssen. Dies ist mit den Kriterien des „jungen“ und

„alten“ Hypertonikern alleine nicht zu leisten, da hätten die Studien schon bezüglich dieser unterschiedlichen Ausgangspopulation stratifiziert werden müssen, z.B. bezüglich Patienten mit einem unspezifischem oder mit einem koronaren Risiko oder einem Zustand nach Schlaganfall.

Sollen Diuretika tatsächlich auch Therapie der ersten Wahl bei Nierenerkrankungen, nach einem Schlaganfall oder bei manifestem Diabetes sein oder dürfen sie es vielleicht eben noch beim metabolischen Syndrom junger Patienten sein?

Wohl kaum.

## 5. Zusammenfassung und Fazit

Im neuen Vorbericht 2.0 werden die Diuretika als die Substanzklasse präsentiert, die „keiner anderen Substanzgruppe unterlegen ist“. Dieser Satz stimmt schon deswegen nicht, weil aufgrund der Kriterien der wichtige Vergleich eines Diuretikums mit einem All-Antagonisten nicht zugelassen wurde, es aber sehr wohl eine solche Vergleichsstudie gibt (ALPINE) [9]. Sie zeigt als 1-Jahresstudie, daß der All-Antagonist besser vertragen wird und im Unterschied zum Diuretikum metabolisch neutral bleibt. Auch finden All-Antagonisten mehr Akzeptanz seitens der Patienten, was sich in der besseren Compliance widerspiegelt. Unter allen Antihypertensiva haben All-Antagonisten die beste und Diuretika die schlechteste Compliance [10].

Das Fazit ist auch deswegen willkürlich, weil aus den eigenen Metaanalysen des IQWiG klar abzulesen ist, daß die Diuretika nur bei der Herzinsuffizienz und den Schlaganfällen, letztere eingeschränkt auf die schwarze Bevölkerung, d.h. in nur zwei Nutzenkategorien einen Zusatznutzen beanspruchen, keinen hinsichtlich der Gesamtmortalität. Den All-Antagonisten wird hingegen der zusätzliche Nutzen in mindestens drei Kategorien bescheinigt: Mortalität bei den Diabetikern, Schlaganfälle bei der weißen Bevölkerung und Herzinsuffizienz, letztere im Vergleich mit den  $\beta$ -Blockern und den Kalziumantagonisten, und wollte man die Diabetesinzidenz als signifikante Nebenwirkung auch noch hinzunehmen, sogar in 4 Kategorien. Die einseitige Schlußfolgerung zugunsten der Diuretika ist auch aufgrund der inadäquaten Auswahl von Studien nicht gerechtfertigt. Die methodischen Mängel führen zum Einschluß von zu vielen irrelevanten und heterogenen Studien, dabei werden andere große Studien ausgeschlossen, die sinnvolle Metaanalysen erst ermöglicht hätten. Es finden sich Inkonsistenzen beim Einsatz der eigenen praedefinierten Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen, die zur Bestätigung der Robustheit der eigenen Befunde öfter hätten eingesetzt werden müssen.

Die korrekte evidenzbasierte, von der Kosten-Nutzen-Analyse unbeeinflusste Antwort nach der richtigen Therapie der ersten Wahl für alle Hypertoniker sollte die sein, die das Ziel einer Blutdrucksenkung langfristig am besten erfüllt, weil sie sehr gut verträglich ist und deshalb langfristig auch die beste Patiententreue ermöglicht und selbst den jungen Patienten mit metabolischem Syndrom auf lange Sicht nicht zum diabetischen Risikofall aufgrund einer zunehmenden Insulinresistenz macht.

Nach heutigen Maßstäben sind dies sicher nicht die Diuretika, vielmehr aus unserer Sicht die All-Antagonisten. Diuretika haben einen hohen Stellenwert bei ungenügender Response auf Ersteinstellung und sind die sichere Plattform für die weitere effektive Blutdrucksenkung. Dies reflektieren die Hypertoniestudien der letzten Jahre, wo Diuretika nicht mehr initial eingesetzt werden, sondern weiter oben in der nächst höheren Eskalationsstufe, bei den Kombinationen.

## 5. Literatur

1. Julius S, Kjeldsen SE, 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.
2. Toshio Ogihara, Kazuwa Nakao, Tsuguya Fukui et al. Effects of Candesartan compared with Amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks. *Hypertension*. 2008;51:393-398
3. Tsuguya Fukui, Mahbubur Rahman, Koichi Hayashi 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* Vol. 26, No 12 (2003)
4. 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.
5. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, 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: 1218-26.
6. ALLHAT Collaborative Research Group, Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Jama*, 2002. 288(23): p. 2981-97.
7. Wing LMH, Reid CM, Jennings GLR, for the ANBP2 Management Committee. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and diuretics for hypertension. *N Engl J Med*. 2003;349:92-93.
8. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, et al for the ASCOT Investigators. 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; DOI: 10.1016/S0140-6736(05)67185-1. Available at: <http://www.lancet.com>.
9. 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).
10. 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.

**A 1.21 Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.**

**Autoren:**

Heinen-Kammerer, Tatjana, Dr. med.

Schiffner-Rohe, Julia

Wahler, Steffen, Dr.

**Adresse:**

Julia Schiffner-Rohe

Verband Forschender Arzneimittelhersteller e. V.

Hausvogteiplatz 13

10117 Berlin

## **Stellungnahme des VFA zur „vergleichenden Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie“ (Auftrag A05-09)**

Das IQWiG hatte am 21.02.2007 die Nutzenbewertung bereits in einer ersten Version zur Stellungnahme vorgelegt. Schwerpunkte des damaligen Stellungnahmeverfahrens waren dabei die folgenden Aspekte:

- Unzureichende Berücksichtigung von Diabetes und Niereninsuffizienz als Folgeschäden einzelner Wirkstoffe zur Hochdrucktherapie
- Ausschluss von Studien mit geplanten Eskalationstherapien
- Mangelnde Aussagekraft für die Praxis in der GKV, insbesondere durch fehlende Differenzierung der Aussagen
- Beschränkung auf randomisierte klinische Studien bei der Bewertung
- Fragliche Qualität und Aussagekraft der Studie ALLHAT

Diese Kritikpunkte waren auch in der mündlichen Erörterung am 05.06.2007 vorgetragen und von Experten energisch vertreten worden. Der nun vorgelegte Vorbericht in seiner überarbeiteten Version weicht in seinen grundlegenden Herangehensweisen kaum vom bisherigen Verfahren ab, wobei die entsprechenden Begründungen nicht nachvollziehbar sind.

### **Kommentare zum Vorbericht 2.0 im Einzelnen**

#### **1. Konsequenzen für die Einhaltung von Therapieleitlinien in der Versorgung**

Im gesamten Vorbericht wird kein Bezug genommen auf die teilweise eklatanten Widersprüche zu Therapieleitlinien führender deutscher und europäischer Fachgesellschaften. Dies trifft unter Anderem das außer Acht lassen von Co-Morbiditäten der Patienten und des Schweregrades der Hypertonie bei der Initiierung der Therapie (Deutsche Hochdruckliga 2007, European Society of Hypertension, European Society of Cardiology 2007, National Institute for Health and Clinical Excellence 2006,).

Gerade für co-morbide Patienten ist der Erhalt der Vielfalt antihypertensiver Substanzen von entscheidender Bedeutung. So besagt z.B. die neueste Therapieleitlinie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (The management of arterial Hypertension, ESC 2007), dass bei bestimmten Konditionen bestimmte Antihypertensiva bevorzugt angewandt werden sollten. Eine Nichtverschreibung oder sogar das Absetzen der empfohlenen Therapie bei diesen Patienten wäre einem Kunstfehler gleichzusetzen.

*Grundlage jeder Therapieleitlinie ist ein differentialdiagnostischer Ansatz. Der VFA fordert daher, dass diese therapeutisch relevanten Unterschiede gemäß den Leitlinien hervorgehoben werden. Dies betrifft insbesondere das Fazit, in dem klar dargestellt werden sollte, in welchen Fällen es medizinisch indiziert ist, von den Empfehlungen des Berichts abzuweichen. Ohne diese Information können seitens des G-BA keine validen und medizinisch fundierten Richtlinien formuliert werden.*

#### **2. Relevanz der Nutzenbewertung für die Versorgung in Deutschland**

Gemäß SGB V beschließt der gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) Richtlinien über die Gewährung für eine ausreichende, zweckmäßige und wirtschaftliche Versorgung der Versicherten (§ 92). Diese für Deutschland gültigen Richtlinien basieren unter Anderem auf einer Bewertung des therapeutischen Nutzens (§ 35). Da der G-BA gemäß §139a das IQWiG mit einer solchen Bewertung des Nutzens von Arzneimitteln beauftragen kann, ist

davon auszugehen, dass die Ergebnisse des vorgelegten (Vor-)Berichts für die Richtlinienentscheidung herangezogen werden.

In sofern ist es von fundamentaler Bedeutung, dass die vorgenommene Nutzenbewertung für den deutschen Versorgungsalltag relevant ist.

- *„Therapie der ersten Wahl“ ist unmissverständlich zu formulieren*

Im Rahmen der Erörterung zu Vorbericht 1.0 hatte sich verdeutlicht, dass die Wahl des Begriffs „Therapie der ersten Wahl“ mehrdeutig ist. Daher wurde seitens des IQWiG angekündigt, diesen Begriff zu verdeutlichen, und damit die Konkretisierung dessen, was mit dem Auftrag beantwortet werden soll. Das IQWiG führt nun aus, „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“<sup>1</sup>. Nach dieser Begriffsdefinition geht es also explizit nicht um die Erstbehandlung, sondern um die nachweislich beste Medikation, die zu verwenden sei (wenn nicht medizinische Gründe dagegen sprechen). Kurz darauf wird allerdings formuliert, Ziel des vorliegenden Berichtes sei es, „die Effekte einzelner Wirkstoffgruppen zu untersuchen, die daher am Anfang eines Therapieschemas stehen sollen“<sup>2</sup>.

- *Die Bewertung spiegelt nicht die Versorgungsrealität wider*

Wie bereits erwähnt ist es Sinn der Nutzenbewertung des IQWiG, dem G-BA eine Entscheidungshilfe für die Richtlinien in Deutschland zu formulieren. Daher ist es unverständlich, dass für diese Bewertung in Deutschland nicht zugelassene Galeniken herangezogen werden<sup>3</sup> oder auch dass es „nicht relevant (sei), ob die Ergebnisse der Nutzenbewertung gängigen Therapieschemata entsprechen“<sup>4</sup>.

- *Die bewertete Monotherapie spielt im Versorgungsalltag nur eine untergeordnete Rolle*

Die für die Versorgung relevante Frage einer optimalen Therapie der Hypertonie wird mittels der Bewertung der Monotherapie nicht zu beantworten sein. In der Regel sind von der essentiellen Hypertonie meist ältere, multimorbide Patienten betroffen. Diese Patienten werden im Versorgungsalltag ohnehin keine Monotherapie erhalten<sup>5</sup>.

- *Der Vorbericht ist nicht auf die jüngeren Hypertoniker anzuwenden*

Im Gegensatz zur Bewertung des NICE geht der Vorbericht nicht näher auf die Behandlung der essentiellen Hypertonie bei jüngeren Patienten ein. Das durchschnittliche Alter der im Vorbericht bewerteten Studien zu Patienten mit arterieller Hypertonie beträgt etwa 60 Jahre. Da naturgemäß Endpunktstudien bei jüngeren Patienten nicht praktikabel sind, berücksichtigt das NICE in seiner Bewertung den Blutdruck als Surrogatparameter. Dieses Surrogat wird in der Nutzenbewertung des IQWiG hingegen abgelehnt. Daher stellt sich die Frage, ob dieser Vorbericht für jüngere Patienten valide Aussagen beinhaltet. In der Versorgung stellt sich gerade für diese Patientengruppe die Frage nach der optimalen Initialtherapie der arteriellen Hypertonie, insbesondere in Hinblick auf die Risiken von Langzeitschäden der Wirkstoffe zur Hochdrucktherapie aufgrund der langfristigen Einnahme der Medikamente.

- *Die Wirksamkeit von einzelnen Substanzklassen in der Subgruppe der „Schwarzen“ wird zu stark betont*

---

<sup>1</sup> Vorbericht 2.0, S. 3

<sup>2</sup> Vorbericht 2.0, S. 3

<sup>3</sup> Vorbericht 2.0, S. 6

<sup>4</sup> Vorbericht 2.0, S. 3

<sup>5</sup> Siehe zum Beispiel Studienergebnisse zu den Studien UKPDS, ABCD, MDRD, HOT, AASK, IDNT oder VALUE

Die Nutzenbewertung fokussiert sich sowohl in den einzelnen Abschnitten als auch im Fazit stark auf die Betrachtung der Wirksamkeit einzelner Substanzen bei Afroamerikanern („Schwarze“). Die Heraushebung der Wirksamkeit ist irreführend, da für Deutschland nicht relevant. Aufgrund der deutschen Geschichte ist es nicht möglich, genaue Statistiken zur Verteilung der Ethnien innerhalb der Bevölkerung zu finden. Eine Abschätzung der Initiative Schwarze Menschen in Deutschland (ISD)<sup>6</sup> gibt jedoch an, dass in Deutschland rund 300.000 Afrodeutsche leben. Selbst bei großzügigen Schätzungen anderer Autoren wird die Rate der Afrodeutschen mit maximal 0.7% der Bevölkerung eingeschätzt. Dies sollte in der Bewertung stärker herausgehoben werden, um Fehlinterpretationen zu vermeiden.

### 3. Ein- / Ausschlusskriterien

- Einschränkung auf bestimmte Eskalationsschemata

*Das IQWiG trifft in seinem Vorbericht eine Studienselektion hinsichtlich der Kombinationstherapie (Eskalationsschemata) von Wirkstoffen. Diese ist wissenschaftlich weder vertretbar noch begründbar. Zudem wurden Studien aufgrund dieser Selektion unberechtigt ausgeschlossen, wodurch sich grobe Mängel in der Bewertung ergeben.*

Das IQWiG begründet diese Selektion in seinem Berichtsplan 2.0 wie folgt: „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.“<sup>7</sup>

Bei der Wahl einer Kombinationstherapie im Sinne der Eskalationstherapie ist es jedoch gerade medizinisch von Bedeutung, welche Kombinationspartner gewählt werden, da bei optimaler Kombination synergistische Effekte hinsichtlich der Wirksamkeit und Verträglichkeit beobachtet werden können. Diese Synergien sind klinisch gewollt und daher Grundlage für einen fairen Vergleich der Initialtherapie. Es sei auch darauf verwiesen, dass internationale Institute wie das NICE in seiner Bewertung der antihypertensiven Medikation<sup>8</sup> durchaus Studien mit unterschiedlichen Therapieschemata akzeptieren und damit dem Versorgungsalltag gerecht werden.

Zudem ist nicht nachvollziehbar, warum ein geplantes aber misslungenes gleiches Eskalationsschema (siehe ALLHAT) per se als fair, ein (in der dritten Eskalationsstufe) ungleich geplantes Eskalationsschema a priori als unfair gewertet wird. Dies wird auch durch die Ergänzung im Berichtsplan 2.0 nicht klarer: „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 Gruppen zutrifft“<sup>9</sup>. Die Festlegung der Grenze von 5% ist medizinisch und epidemiologisch nicht begründbar und erfolgte willkürlich ohne Beleg durch entsprechende Evidenz.

Die Konsequenzen dieser Willkür und Intransparenz sollen am Ausschluss der Studie ANBP-2 verdeutlicht werden:

Laut Autorenanfrage durch das IQWiG zur präzisen Abklärung der betroffenen Patienten mit sogenannter Cross-over Eskalationstherapie erhielten 24% der zur Initialtherapie mit ACE-Hemmern randomisierten Patienten am Ende der Nachbeobachtung ein

<sup>6</sup> [http://politik-gesellschaft-deutschland.suite101.de/article.cfm/schwarze\\_diaspora](http://politik-gesellschaft-deutschland.suite101.de/article.cfm/schwarze_diaspora)

<sup>7</sup> Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan A05-09, Version 1.0; S. 5

<sup>8</sup> NICE. NICE clinical guideline 34. Hypertension. Management of hypertension in adults in primary care. June 2006. <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG034NICEguideline.doc> (12.12.2007)

<sup>9</sup> Berichtsplan 2.0; S. 6 f.

Diuretikum<sup>10</sup>. Diese Zahl ist Lesern des Vorberichts nicht nachvollziehbar. Die diesbezügliche Korrespondenz mit den Autoren sollte im Sinne der Transparenz des Verfahrens ungekürzt veröffentlicht werden. Zum anderen ist diese Zahl der Patienten nicht unreflektiert zu interpretieren: diese Patienten können vor oder nach der dritten Eskalationsstufe ein Diuretikum erhalten haben. Für die Entscheidung, ob die Studie das Ausschlusskriterium erreicht hat, geht es jedoch ausschließlich um den Anteil der Patienten, die in Stufe 3 ein Diuretikum erhielten – eben dort, wo das Eskalationsschema laut Protokoll ungleich geplant war. Genau diese Frage kann nicht beantwortet werden, wie die Autoren des Vorberichts korrekterweise selbst feststellen: "Aufgrund des PROBE-Designs kann nicht beantwortet werden, wie viele Patienten in der ACE-Hemmer-Gruppe innerhalb der Eskalationsstufe 3, wie im Protokoll definiert, ein Diuretikum erhielten"<sup>11</sup>. Zusätzlich ist festzuhalten, dass in der besagten Studie – unabhängig von der Eskalationsstufe – auch 18% der initial zu Diuretika randomisierten Patienten als Eskalationstherapie einen ACE-Hemmer erhielten<sup>12</sup>, womit das Gleichgewicht wieder hergestellt ist. Es handelt sich somit bei dem Eskalationsschema in der ANBP-2 Studie um einen klassischen partiellen Cross-over. Der Ausschluss dieser Studie ist folglich nicht gerechtfertigt.

Würde die Studie ANBP-2 in die Nutzenbewertung des IQWiG einfließen, würde das Ergebnis der Bewertung sich ändern. Signifikante Vorteile der Diuretika auf Basis der derzeit zugrunde liegenden Evidenz wären nicht mehr nachzuweisen. Das IQWiG spricht in solchen Fällen von „groben Mängeln“: „Nach den Kriterien des IQWiG ist diese Bewertung folglich als „grob mangelhaft“ einzuschätzen. Diesen groben Mangel gilt es bei der Erstellung des Abschlussberichtes zu korrigieren.“

- Mindestfallzahlen und Mindestbeobachtungsdauer

*Die im Berichtsplan 2.0 festgelegten Mindestfallzahlen und Mindestbeobachtungsdauer für die Berücksichtigung einzelner Studien erscheinen willkürlich und sind an keiner Stelle ausreichend begründet.*

Der Berichtsplan sieht vor, dass nur Studien mit Mindestfallzahlen von n=500 und einer Mindestbeobachtungsdauer von einem Jahr bzw. 1000 Patientenjahren für die Nutzenbewertung berücksichtigt werden<sup>13</sup> und begründet diese Wahl wie folgt: „Bezüglich Morbidität und Mortalität sind insbesondere Studien mit ausreichender Patientenzahl und Studiendauer relevant“<sup>14</sup>. Damit mag zwar die Wahl einer Mindeststudiendauer von 1 Jahr begründet sein, die Forderung nach 1000 Patientenjahren wird dadurch nicht gerechtfertigt. Weiter begründet das IQWiG diese Einschränkung mit einem Verweis auf die „Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration“. In der dazu angegebenen Referenz findet sich allerdings keine evidenzbasierte Begründung für dieses Kriterium. Im Vorbericht wird die Wahl der Mindeststudiengröße zudem damit begründet, dass „es [...] nicht wahrscheinlich (ist), dass in kürzeren oder kleineren Studien ausreichend viele Hypertonie-Folgekomplikationsereignisse beobachtet werden können, um Unterschiede zwischen den Gruppen zu erfassen“. Auch hier wird keine Evidenz zitiert, auf der diese „Wahrscheinlichkeitsaussage“ basiert. Vielmehr werden zunehmend Methoden weiterentwickelt, auch Studien in Meta-Analysen zu berücksichtigen, in denen kein einziges Ereignis beobachtet wurde. Hintergrund ist dabei, dass auch diese Studien Informationen in sich tragen, die es nicht aufgrund methodischer Schwierigkeiten zu negieren gilt. Das Vorgehen des IQWiG weicht von diesen Ansätzen klar ab.

In der überarbeiteten Version des Vorberichts führt diese willkürliche Einschränkung dazu, dass eine weitere Studie aus der Bewertung ausgeschlossen wird (NICS-EH). Im

<sup>10</sup> Vorbericht 2.0, S.308

<sup>11</sup> Vorbericht 2.0, S.308

<sup>12</sup> <http://www.hbprca.com.au/anbp2>

<sup>13</sup> Berichtsplan 2.0; S. 9

<sup>14</sup> Berichtsplan 2.0; S. 9

Vorbericht ist dazu zu lesen: " In der NICS-EH-Studie wurde die geforderte Mindestzahl von 500 Patienten pro Untersuchungsgruppe bzw. wurden die geforderten 1000 Patientenjahre pro Untersuchungsgruppe knapp nicht erreicht"<sup>15</sup>. Es ist nicht nachzuvollziehen, dass eine willkürlich gesetzte Grenze als unreflektiertes knock-out Kriterium herangezogen wird.

Es ist vielmehr gerade die methodische Stärke einer Metaanalyse, die vorhandene Evidenz aus mehreren, auch kleineren Studien zu extrahieren und zu bündeln, um dadurch eine höhere statistische Power einer Aussage zu erreichen. Durch die artifiziellen Ein-/ Ausschlusskriterien des IQWiG wird vorhandene Evidenz systematisch ausgeblendet.

#### 4. Zielgrößen

- Diabetogenität („new onset of Diabetes“)

*Die Nichtberücksichtigung der Diabetogenität („new onset of Diabetes“) als patientenrelevante Zielgröße ist nicht sachgerecht.*

Das IQWiG bewertet das Neuauftreten eines Diabetes mellitus als eine unerwünschte Arzneimittelwirkung und nicht als patientenrelevanten Endpunkt. Damit berücksichtigt es dessen medizinische Bedeutung im Vergleich zu den anderen Endpunkten nicht angemessen:

Bereits bei einer Erhöhung des Blutzuckers ist der behandelnde Arzt angewiesen, diesen mittels Prävention und/oder medikamentöser Therapie in Normbereiche zu bringen<sup>16</sup>. Selbst präventive Maßnahmen stellen für die Patienten einen Eingriff in ihren Lebensstil dar (z.B. vermehrte Bewegung, Diät) und sind damit unmittelbar eine Einschränkung der Lebensqualität. Bei einer medikamentösen Therapie ist auch das Auftreten von Nebenwirkungen nie ganz auszuschließen. Die Notwendigkeit der Berücksichtigung des „onset of diabetes“ als patientenrelevanten Endpunkt haben im Rahmen der Anhörung auch zahlreiche Vertreter der Bluthochdruckliga bestätigt. Es bleibt daher unverständlich, warum das IQWiG auf die Eingaben der Experten nicht eingegangen ist, zumal beide Aspekte (Lebensqualität, Nebenwirkungen) vom IQWiG als patientenrelevante Endpunkte in sein Methodenpapier aufgenommen wurden<sup>17</sup> und die Verringerung von Nebenwirkungen als eine Form des Patienten-Nutzen auch nach dem Gesetz (SGB V § 35b) angemessen berücksichtigt werden soll<sup>18</sup>.)

Es ist in Fachkreisen unbestritten, dass ein manifester Diabetes therapiepflichtig ist<sup>19</sup>. Neben den damit verbundenen potentiellen Nebenwirkungen ist auch das Risiko für Langzeitschäden evidenzbasiert nachgewiesen.

Das wichtigste Beispiel für die vorhandene RCT-Evidenz zur prognostischen Bedeutung für kardiovaskuläre Folgeerkrankungen findet sich in der dem IQWiG bekannten ALLHAT Publikation von Barzilay<sup>20</sup>. Dort wird eine konsistente und relevante Risikoerhöhung durch „incidental Diabetes“ innerhalb von 3 Jahren mittlerer Nachbeobachtungszeit für Gesamtmortalität, Herzversagen, Schlaganfall, CHD und terminalen Nierenerkrankung beschrieben.

Auch bestätigt das IQWiG in seinem Vorbericht selbst, „dass eine antihypertensive Thiazid- oder Chlorthalidontherapie zu einem Anstieg des Blutzuckers und konsekutiv zu einer höheren Diabetesinzidenz führen kann.“ Die danach folgende Behauptung „dieser Anstieg (sei) durch das Absetzen des Medikamentes reversibel“ ignoriert jedoch die damit

<sup>15</sup> Vorbericht 2.0, S.22

<sup>16</sup> AMA-Leitlinie 2008

<sup>17</sup> Methoden 3.0, S. 32 f

<sup>18</sup> ([http://www.gesetze-im-internet.de/sgb\\_5/\\_35b.html](http://www.gesetze-im-internet.de/sgb_5/_35b.html))

<sup>19</sup> DDG-Leitlinie 2008

<sup>20</sup> Barzilay et al (2006); ALLHAT Collaborative Research Group. 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.

verbundenen patientenrelevanten Risiken, wie zwei vorab online publizierte Artikel von Holman et al<sup>21,22</sup> die Ergebnisse der 10-Jahres follow-up Phase der UKPDS-Studie berichten. So weisen die Autoren ein metabolisches Gedächtnis nach<sup>23</sup>, schlecht eingestellte oder entgleiste Blutzuckerwerte zeigen auch dann noch Effekte auf das Risiko von Myokardinfarkten oder „death from any cause“, selbst wenn sie zu einem späteren Zeitpunkt optimal therapiert werden. Gleichzeitig kommen sie zu dem Schluss, dass ein erhöhter Blutdruck dauerhaft und engmaschig kontrolliert werden muss<sup>24</sup>. Aus diesen beiden Publikationen leitet sich unmittelbar ab, dass eine adäquate Therapie des Hypertonus nur mit einer Medikation erfolgen kann, die zugleich das Risiko für eine Diabetesmanifestation minimiert.

Auch weitere patientenrelevante Folgeerkrankungen des Diabetes mellitus wie Erblindung, Polyneuropathien und vaskuläre Zirkulationsstörungen bis hin zur Amputation von Gliedmaßen werden durch das Vorgehen des IQWiG bei der Bewertung des Nutzens einer Therapie schlichtweg ignoriert.

Nach einer Simulation, die dem IQWiG in Rahmen einer Stellungnahme zum Vorbericht 1.0 vorgelegt wurde, ist bei (konservativer Schätzung von) 70% Umstellung der Patienten auf Diuretika Monotherapie mit einer Neuerkrankung von ca. 36.000 neuen Diabetikern durch die Umstellung auf Diuretika zu rechnen. Geht man davon aus, dass die Patienten 15 Jahre mit ihrem Diabetes leben, und nimmt man weiterhin durchschnittliche Jahreskosten von 2200 Euro Therapiekosten an<sup>25</sup>, so entspricht das einem therapiebedingten zusätzlichen Kostenaufwand von 1,188 Milliarden Euro. Daher ist neben dem medizinische Impact des „onset of diabetes“ auch der finanzielle für das GKV-System nicht zu unterschätzen.

- Blutdruck

*Die angeführten Behauptungen des IQWiG zur Nichtbewertung des Blutdrucks als patientenrelevanter Endpunkt werden nicht ausreichend belegt oder sind falsch.*

Das IQWiG begründet seine Weigerung, Blutdruck als validen Surrogatparameter zu betrachten, wie folgt: „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.“

Zwar wird die zitierte Aussage mit mehreren Referenzen (darunter erneut ein mehrfacher Verweis auf die ALLHAT-Studie) belegt, aufgrund der Bedeutung dieser Fragestellung ist jedoch zwingend eine ausführlichere Begründung notwendig, warum ein von Zulassungsbehörden als valide anerkannter Surrogatparameter vom IQWiG nicht akzeptiert wird.

Für einige Patientengruppen mit essentieller Hypertonie (z.B. jüngere Hypertoniker, nicht-komorbide Hypertoniker, therapienaive Hypertoniker) gibt es zudem nicht genügend Evidenz aus Endpunktstudien, um Aussagen über den Zusatznutzen verschiedener Wirkstoffe / Wirkstoffklassen zu machen (siehe hierzu auch NICE guideline 2006<sup>26</sup>). Die Schlussfolgerung des IQWiG, es gäbe genug RCT Daten zu patientenrelevanten Endpunkten ist demnach für diese Patientengruppen nicht zutreffend. Die Ergebnisse der Nutzenbewertung des IQWiG sind folglich nicht auf alle Hypertoniker übertragbar.

<sup>21</sup> Holman et al (2008). 10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes. N Engl J Med 2008;359.

<sup>22</sup> Holman et al (2008). Long-Term Follow-up after Tight Control of Blood Pressure in Type 2 Diabetes N Engl J Med ;359.

<sup>23</sup> 10-year follow-up of intensive glucose control on type 2 diabetes

<sup>24</sup> Holmann et al (2008). Long-term follow-up after tight control of blood pressure in type 2 diabetes N Engl J Med;359

<sup>25</sup> Zahlen aus der Kodim-Studie der AOK Hessen

<sup>26</sup> NICE. NICE clinical guideline 34. Hypertension. Management of hypertension in adults in primary care. June 2006. Abruf unter <http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG034NICGuideline.doc> am 12.12.2007

Das NICE geht hierbei folgerichtig differenzierter vor und kommt zu dem Schluss, dass für die Bewertung des Zusatznutzens bei jüngeren Patienten der Blutdruck als Surrogatparameter herangezogen werden muss.

- Therapietreue (Adhärenz)

*Hinsichtlich der Bewertung der Compliance wurde publizierte Evidenz nicht berücksichtigt. Dies ist nachzuholen.*

*Zudem ist auch die fehlende Betrachtung der Adhärenz innerhalb einer Nutzenbewertung, außerhalb von RCTs nicht adäquat begründet, und im Sinne einer umfassenden Nutzenbewertung auch nicht nachvollziehbar.*

Die Therapietreue (Adhärenz) beinhaltet definitionsgemäß die Akzeptanz, Persistenz und Compliance des Patienten. Die Therapietreue stellt gerade bei Hypertonie-Patienten aufgrund der uncharakteristischen bzw. fehlenden Symptomatik der Grunderkrankung einen entscheidenden Faktor dar, um langfristig die fatalen Folgeschäden effektiver zu verhindern.

So korreliert die Adhärenz mit harten Endpunkten, wie Studien in den Indikationen Hypertonie<sup>27,28</sup>, Diabetes<sup>29</sup>, Herzinsuffizienz<sup>30</sup> und Myokardinfarkt<sup>31</sup> zeigen.

Eine 2007 publizierte prospektive randomisierte Studie<sup>32</sup> untersucht die Persistenz der unterschiedlichen Wirkstoffgruppen zur Behandlung der Hypertonie und kommt dabei zu dem Ergebnis, dass sich diese teils signifikant unterscheidet und sich dieser Unterschied auch in der Blutdrucksenkung widerspiegelt. Diese Studie wird vom IQWiG ignoriert, obwohl sie die strenge Forderung nach einer RCT erfüllt und die Fragestellung der Compliance/Persistence beantwortet, für die laut der jetzigen Bewertung im Vorbericht 2.0 keine Evidenz vorliegt. Es gibt zudem eine Reihe von weiteren Studien zur Therapietreue im klinischen Alltag, die die positive Korrelation von Adhärenz und Wirksamkeit zeigen und entsprechend zu berücksichtigen sind.

- Weitere Zielgrößen

*Transitorische ischämische Attacken werden nicht adäquat berücksichtigt*

Die im Vorbericht 2.0 vorgenommene Trennung zwischen Insult und Transitorischer Ischämischer Attacke (TIA) gilt als überholt. Insbesondere im Sinne der Patientenrelevanz sind TIA und Schlaganfall gleichzusetzen<sup>33,34,35,36,37,38,39</sup>. Auch die TIA

<sup>27</sup> Nelson et al (2006): Self-reported adherence with medication and cardiovascular disease outcomes in the Second Australian National Blood Pressure Study (ANBP2) Med J Aust.;185(9):487-9:

<sup>28</sup> Chiuvè et al (2006) . Healthy lifestyle factors in the primary prevention of coronary heart disease among men: benefits among users and nonusers of lipid-lowering and antihypertensive medications. Circulation.;114(2):160-7. 2006 Jul 3

<sup>29</sup> Ho et al (2006): Arch Intern Med.;166(17):1836-41 Effect of medication nonadherence on hospitalization and mortality among patients with diabetes mellitus.

<sup>30</sup> Granger et al: Lancet. 2005 Dec 10;366(9502):2005-11.Adherence to candesartan and placebo and outcomes in chronic heart failure in the CHARM programme: double-blind, randomised, controlled clinical trial.)

<sup>31</sup> Gallagher et al. JAMA. 1993 Aug 11;270(6):742-4 The relationship of treatment adherence to the risk of death after myocardial infarction in women.)

<sup>32</sup> Veronesi et al (2007). A prospektive evaluation of persistence on antihypertensive treatment with different antihypertensive drugs in clinical practice. Vascular Health and Risk Management:3(6). 999-1005

<sup>33</sup> [http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/20akute\\_ischaemie\\_mittab.pdf](http://www.dgn.org/images/stories/dgn/leitlinien/20akute_ischaemie_mittab.pdf)

<sup>34</sup> Sander, Conrad (2006). Die transitorisch ischämische Attacke – ein medizinischer Notfall. Dt. Ärzteblatt;103 (30): A2041-A2046

<sup>35</sup> Van Wijk et al. (2005) Long-term survival and vascular event risk after transient ischaemic attack or minor ischaemic stroke: A cohort study. Lancet; 365:2098-2104

<sup>36</sup> Coull et al. (2004). Population based study of early risk of stroke after a transient ischemic attack or minor stroke: implications for public education and organisation of services. BMJ; 328: 326-328

<sup>37</sup> Rothwell et al. (2007) Effect of urgent treatment of transient ischemic attack and minor stroke on early recurrent stroke (EXPRESS study): a prospective population-based sequential comparison. Lancet; 370:1432-1442

<sup>38</sup> Daffertshofer et al. (2004) Transient ischemic attacks are more than "ministrokes". Stroke; 35:2453-2458

<sup>39</sup> Schrader et al. (2006) Response. Stroke; 37(2):338

erfordert eine schnelle Akutversorgung mit dem gleichen diagnostischen Aufwand sowie ebenfalls eine Sekundärprophylaxe. Das Risiko für weitere Insulte nach TIA ist sowohl kurz- als auch langfristig erhöht. Eine TIA kann unabhängig von weiteren Schlaganfällen zu Tod, Behinderung oder anderen Komplikationen führen. Weiter ist zu berücksichtigen, dass Insult und TIA in einigen Studien einen gemeinsamen Studienendpunkt darstellten, so dass eine nachträgliche Trennung auch aus dieser Perspektive heraus kritisch ist.

## 5. Methodik

- *Bewertung und Berücksichtigung der Studienqualität*

Im Vorbericht 1.0 wurden die Studien HAPPHY und MRC eingeschlossen mit dem Vermerk: "Die Strukturgleichheit der Gruppen wurde (...) als gegeben angesehen, so dass die fehlenden Informationen zur Zuteilungsverdeckung nicht zu einer Abwertung der Studien- und Publikationsqualität führten<sup>40</sup>."

In einer der in der Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen veröffentlichten Stellungnahme wurde daher beanstandet, dass das IQWiG in seinem stringenten Vorgehen selbst keine eigenen Annahmen in seine Bewertung einfließen lassen dürfte. Im Vorbericht 2.0 werden diese beiden Studien nun folgerichtig als "grob mangelhaft" eingeschätzt. In der Konsequenz basiert die Bewertung der Diuretika versus Betablocker nun ausschließlich auf als "grob mangelhaft" eingeschätzten Studien. Auch in anderen Vergleichen werden „grob mangelhafte“ Studien für die Bewertung herangezogen. Da auf eine Sensitivitätsanalyse bezüglich der biometrischen Qualität der Studien verzichtet wurde<sup>41</sup>, ist nicht nachvollziehbar, welche Konsequenzen die Publikationsqualität für die abgeleiteten Aussagen der Nutzenbewertung hat oder haben sollte.

- *Surrogatparameter für die terminale Niereninsuffizienz*

Die in den einzelnen Studien gewählten Methoden zur Bestimmung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) sind nicht vergleichbar (direkte Messung und Schätzung). Hinsichtlich des Auftretens einer terminalen Niereninsuffizienz fließt die Änderung der GFR als Surrogatparameter für die terminale Niereninsuffizienz ein. Zur Bestimmung dieses Parameters war sowohl eine Abschätzung mittels Cockcroft- oder Modification-of-Diet-in-Renal-Disease-(MDRD)-Formel als auch eine Messung (24-h-Kreatininclearance oder mittels exogener Substanzen) zulässig. Dies ist wissenschaftlich nicht korrekt, da auf diese Weise abgeschätzte und daher mit einem signifikanten Fehler behaftete Werte dem experimentell ermittelten, absoluten Werten gleich gestellt werden.

Darüber hinaus wird weiterhin die Proteinurie bzw. Albuminurie nicht als valider Surrogatparameter für die Progression der Niereninsuffizienz bzw. die terminale Niereninsuffizienz angesehen. Dies war bereits in der Stellungnahme der Firma BerlinChemie zum Vorbericht 1.0 angemahnt worden, wurde aber nicht weiter berücksichtigt.

- *Indirekte Vergleiche werden inadäquat eingesetzt*

Das IQWiG berechnet in seinem Vorbericht indirekte Vergleiche als ergänzende Datenanalyse. Es ist begrüßenswert, dass dieser Vorschlag von Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 aufgenommen wurde und solche Verfahren versuchsweise eingesetzt werden, um auch Aussagen über Effektunterschiede abzuschätzen, die nicht in direkten Vergleichsstudien erhoben wurden. Dies ist insbesondere dann von Bedeutung, wenn

---

<sup>40</sup> Vorbericht 1.0, S. 54

<sup>41</sup> Vorbericht 2.0, S. 171

neue Wirkstoffe für Indikationen untersucht werden sollen, für die bereits zahlreiche Behandlungsoptionen zur Verfügung stehen, da hier nicht für alle Komparatoren direkte Vergleichsstudien durchgeführt werden können.

Neben der Möglichkeit, auch nicht untersuchte Vergleiche zu beurteilen, bietet das Konzept allerdings noch weitere wesentliche Vorteile:

- Auch bei vorhandener direkter Evidenz ermöglicht das Konzept der „mixed-treatment-comparison“ (d.h. die Verwendung von direkter und indirekter Evidenz) die Reduktion der Entscheidungsunsicherheit.
- Rückschlüsse aus direkten Vergleichsstudien werden bestärkt, potentielle Widersprüche („inconsistencies“) können detektiert werden.

Für diese beiden genannten Aspekte ist es von Vorteil, alle verfügbare Studienevidenz heranzuziehen. Im konkreten Fall bedeutet dies, dass auch Vergleichsstudien gegen Placebo relevante Informationen für die Aussage beitragen können und auch sollten. Einzige Ausnahme stellen die Studien dar, die nicht direkt mit dem Netzwerk von interessierenden Vergleichstherapien verbunden sind, also weder zusätzliche Information zur eigentlichen Frage beitragen können, noch Inkonsistenzen aufdecken können.

Das IQWiG verwendet für seine Netzwerk-Metaanalysen (nach Lumley und nach Lu and Ades) ausschließlich die aktiv kontrollierten Vergleiche. Hierfür wird folgende Begründung geliefert: „Studien, in denen in der Kontrollgruppe eine Scheinbehandlung (Placebo) durchgeführt wurde, wurden aus der vorliegenden Nutzenbewertung ausgeschlossen. Der Grund dafür ist, dass der Nutzen der Blutdrucksenkung im Vergleich zu Placebo sicher nachgewiesen ist und nicht infrage gestellt wird“<sup>42</sup>. In der Tat ist die Fragestellung nach dem Nutzen der einzelnen Wirkstoffe nicht Inhalt des Auftrags, für die Anwendung der Netzwerkanalyse und Nutzung all seiner Vorteile wären sie allerdings sehr wohl von Bedeutung. Es ist demnach nicht auszuschließen, dass die Aussage „Aufgrund dieser inkonsistenten Resultate aus den Netzwerk-Metaanalysen ließen sich keine ausreichend ergebnissicheren Schlussfolgerungen, die über die aus direkten Vergleichen gewonnenen Erkenntnisse hinausgehen, treffen“<sup>43</sup> bei Berücksichtigung der gesamten Evidenz nicht anders lauten würde. Nach den Kriterien des IQWiG ist diese Bewertung folglich als „grob mangelhaft“ einzuschätzen. „Bei „groben Mängeln“ ist die Gesamtaussage der Studie infrage zu stellen, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde“<sup>44</sup>.

Die Tatsache, dass die Placebo-kontrollierten Studien älteren Datums sind und damit eventuell ein anderes Studienkollektiv abbilden, lässt sich im Rahmen von statistischen Methoden ausgleichen.

- *Entscheidung für die Durchführbarkeit von Metaanalysen zu strikt*

Das IQWiG orientiert sich in seiner Bewertung an  $I^2$  als Maß für die Heterogenität und Kriterium für die Durchführbarkeit gepoolter meta-analytischer Betrachtungen. Dabei werden  $I^2 = 0.5$  und/oder  $p < 0.2$  als strikter threshold herangezogen. Beide Größen basieren auf Cochran's Q, einem invers Varianz-gewichteten Maß der Abweichungen der einzelnen Studien vom Gesamtschätzer. Dieser Schätzer ist in einigen Situationen allerdings irreführend. Ob eine Metaanalyse durchgeführt wird oder nicht, kann folglich auf Basis von  $I^2$  wie auch auf dem vom IQWiG zitierten Heterogenitätstest zu fehlerhaften Entscheidungen führen:

---

<sup>42</sup> Vorbericht 2.0, S. 204

<sup>43</sup> Vorbericht 2.0, S. 226

<sup>44</sup> Vorbericht 2.0, S. 13

- Im Falle der Dominanz einzelner Studien in der Meta-Analyse können kleinere Studien im Rauschen untergehen und weder im Heterogenitätsmaß, noch im Heterogenitätstest Hinweise auf eine vorhandene Heterogenität geben.
- Im Falle einer großen Anzahl von Patienten (und damit verbundenem kleinem Streumaß für die Effektschätzer der einzelnen Studien) wird  $I^2$  per Definition gegen 1 konvergieren, unabhängig davon ob eine Heterogenität relevant ist oder nicht
- In Simulationsstudien kann gezeigt werden, dass dieses Vorgehen des IQWiG zu teilweise widersprüchlichen Ergebnissen führen kann (Vortrag Lomp/Leverkus auf der gmds 2008 in Stuttgart, bisher unveröffentlicht)<sup>45</sup>

Aus diesen Gründen ist eine strikte Bewertung der Durchführbarkeit von Meta-Analysen anhand des (willkürlich) gewählten threshold nicht valide. Die Heterogenität sollte differenzierter betrachtet werden. Alternative Verfahren, die derzeit in Entwicklung sind<sup>46</sup>, sollten ebenfalls berücksichtigt werden.

- *Forderung nach signifikantem Beleg eines Zusatznutzens nicht adäquat*

Das IQWiG fordert im Rahmen der Bewertung eine signifikante Überlegenheit einer Wirkstoffgruppe als Beleg eines Zusatznutzens. Zielgrößen sind dabei neben den in Studien geplanten primären Zielgrößen auch Sekundärparameter. Hierfür sind die einzelnen Studien in der Regel nicht adäquat gewertet. Dies kann auch durch die Betrachtung mehrerer Studien nicht immer ausgeglichen werden. Ein ausschließlicher Fokus auf Signifikanzen ist daher inadäquat.

- *Nicht vergleichbare Studienpopulationen werden gemeinsam bewertet*

Da die MOSES-Studie im Unterschied zur VALUE-Studie eine Sekundärpräventionsstudie bei Patienten nach Schlaganfall ist, ergaben sich gegensätzliche Ergebnisse innerhalb des Wirkstoffgruppenvergleiches zwischen Angiotensin-II-Antagonisten und Kalziumantagonisten, so dass eine gemeinsame Aussage nicht möglich war. Patienten nach einem zerebrovaskulären Ereignis wurden den im Beobachtungsplan vordefinierten Subgruppen nicht zugeordnet, obwohl hier durchaus die Kategorie „Begleiterkrankungen“ im Sinne von Folgen einer zerebrovaskulären Krankheit zugetroffen hätte. Gemäß ICD-10-GM Version 2008 kämen z.B. die Codes unter I69.- infrage. Da diese Zuordnung nicht erfolgt ist, fehlen differenzierte Hinweise für die Primär- und Sekundärprophylaxe des Schlaganfalls in der Zusammenfassung und im Fazit<sup>47</sup>.

- *Inkonsistente Berücksichtigung von Studien unterschiedlicher Ethnien*

Da der Bericht Hinweise für das deutsche Gesundheitssystem geben oder zumindest in diesem zur Anwendung kommen soll, ist unklar, warum Arbeiten berücksichtigt wurden, die vor allem bei Afroamerikanern (AASK) und bei Japanern (JMIC-B) durchgeführt wurden. Obwohl diese Studien eine große medizinische 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. In diesem Zusammenhang ist das Vorgehen des IQWiG bemerkenswert und die Anwendung der sich selbst gegebenen Methodik innerhalb des Instituts inkongruent. Unklar ist, warum im vorliegenden Bericht Studien mit Afroamerikanern und Japanern in die Bewertung einbezogen werden, während das IQWiG in einem parallelen Verfahren

<sup>45</sup> siehe Appendix dieser Stellungnahme

<sup>46</sup> siehe zum Beispiel Verfahren von Hartung/Knapp oder Rücker et al. (2008)

<sup>47</sup> <http://www.dimdi.de/static/de/klassi/diagnosen/icd10/htmlqgm2008/fr-icd.htm>

(A04-01B) die Übertragbarkeit chinesischer Patienten auf das deutsche System in Frage stellt.

- *Veraltete Recherche*

Die dem Bericht zugrundeliegende Recherche ist veraltet. Der letzte update der Recherche (November 2007) erfolgte nahezu eine Jahr vor Veröffentlichung des Vorberichts. So ist zum Beispiel die im Januar 2008 publizierte CASE-J-Studie nicht berücksichtigt worden. CASE-J ist eine in Japan durchgeführte "head-to-head"-Vergleichsstudie zwischen dem AII-Antagonisten Candesartan und dem Calciumantagonisten Amlodipin. Solange auch andere in Japan durchgeführte Studien (z.B. JMIC-B) vom IQWiG als relevante Studien berücksichtigt werden, genügt auch diese Studie den vom IQWiG definierten Einschlusskriterien zur Identifizierung relevanter Studien, da sie als Morbiditäts- und Mortalitätsstudie sowohl über die ausreichende Patientenzahl (mehr als 4700) als auch eine hinreichend lange Studiendauer (über 3 Jahre) verfügt. Die Recherche ist demnach zu aktualisieren, da nicht ausgeschlossen werden kann, dass weitere relevante Studien nicht in die Bewertung mit einbezogen wurden.

## **6. Zusammenfassungen / Fazit des Vorberichts**

- *Zusammenfassungen der Datenlage*

Der VFA begrüßt, dass die Zusammenfassungen der Betrachtung der einzelnen Endpunkte im Review ausführlicher gestaltet wurden und nicht ausschließlich gefundene Nutzenbelege dargelegt werden. Diese Form trägt maßgeblich zum verbesserten Verständnis der vorliegenden Evidenz bei. Es sollte allerdings in den Zusammenfassungen einheitlich dargestellt werden, dass für einzelne Fragestellungen keine Studien zur Verfügung lagen, Aussagen hierüber folglich nicht getroffen werden konnten. Dieser Hinweis scheint auf Seite 84 des Vorberichts 2.0 gelungen und sollte konsistent auf alle Zusammenfassungen angewandt werden.

- *Einseitige Gewichtung von Ereignissen in der Darstellung*

Die vorgelegte Nutzenbewertung fokussiert sich unverhältnismäßig stark auf die Bedeutung von Herzinsuffizienzen und ignoriert die Bedeutung des Diabetes. Dieses Ungleichgewicht ist medizinisch nicht nachvollziehbar und sollte im Abschlussbericht entsprechend korrigiert werden.

- *Fazit des Vorberichts*

Gemäß der Empfehlungen der ECHTA Working group<sup>48</sup> sollte eine Bewertung einer Technologie einen sogenannten „scientific summary report“ enthalten. Dieser dient dazu, sich auch ohne intensives Studium des gesamten technischen Berichts einen Eindruck über Ziel, Herangehensweise, Ergebnisse und Limitationen der Bewertung zu verschaffen. Das zitierte Papier gibt hierzu auch detaillierte Anleitungen zur Erstellung eines solchen Summary.

Da dem vorgelegten Vorbericht ein solches Summary fehlt, wird die überwiegende Mehrzahl der Leser auf das Fazit zurückgreifen, das in der derzeitigen Version seine Aufgaben weitestgehend nicht erfüllt. Das Fazit spiegelt in der derzeitigen Fassung ein sehr einseitiges und teilweise mit dem Berichtsteil inkonsistentes Bild wieder.

Bereits der erste Satz im Fazit ist schon allein aus formaler Sicht falsch. Es wird darin die Behauptung aufgestellt, dass Diuretika keiner anderen Wirkstoffgruppe unterlegen sind. Jedoch wird im Vorbericht selbst festgestellt, dass keine direkten Vergleichsstudien

---

<sup>48</sup> Busse et al (2002). Best practice in undertaking and reporting health technology assessments, Int. J. of technology assessment in health care 18:2

zwischen Diuretika und Angiotensin-II-Antagonisten vorhanden sind. Also darf keine verallgemeinernde Aussage über Diuretika im Vergleich zu allen anderen Wirkstoffgruppen vorgenommen werden.

Anstelle eines unverhältnismäßig kurzen Fazits, das den Darstellungen im Bericht nicht gerecht wird, sollte das Fazit sich an den international anerkannten Vorgaben für ein executive summary orientieren und auch auf Limitationen der Anwendbarkeit der Ergebnisse hinweisen.

#### **Fazit**

Auch nach Überarbeitung des Vorberichts bleiben zahlreiche Aspekte ungeklärt oder wissenschaftlich weder nachvollziehbar noch vertretbar. Dies sollte in einer mündlichen Erörterung für den Vorbericht in seiner Version 2.0 geklärt werden.

## **A 2 Stellungnahmen von Privatpersonen**

### **A 2.1 Bramlage, Peter, Dr. med.**

**Adresse:**

Dr. med. Peter Bramlage

Menzelstraße 21

15831 Mahlow

PRIV.-DOZ. DR. PETER BRAMLAGE

---

MENZELSTR. 21  
15831 MAHLOW  
GERMANY

PHONE: +49-3379-3147890  
FAX: +49-3379-3147892  
E-MAIL: peter.bramlage@gmx.de

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit  
im Gesundheitswesen (IQWiG)  
Herr Prof. Dr. Sawicki  
Dillenburger Strasse 27  
D-51105 Köln

Vorab per email: [berichte@iqwig.de](mailto:berichte@iqwig.de)

Mahlow, 17. Oktober 2008

*Stellungnahmeverfahren A05-09\_V2*

Sehr geehrter Herr Professor Sawicki,  
sehr geehrter Herr Dr. Kaiser,

Bitte finden Sie in der Anlage meine Stellungnahme zum Vorbericht (Version 2)  
*„Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als  
Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie“*. Gerne kann ich die  
angesprochenen Punkte im geplanten Anhörungsverfahren näher erläutern.

Mit freundlichen Grüßen,

Priv.-Doz. Dr. Peter Bramlage

## **1. Bewertung und Interpretation der im Vorbericht eingeschlossenen Studien**

### **Interpretation der VALUE Studie / Myokardinfarkt CCB vs. ARB**

Der IQWiG Vorbericht kommt auf Basis der VALUE Studie zum Ergebnis, dass unter einer Therapie mit Angiotensin-Rezeptor Blockern (hier Valsartan) häufiger Myokardinfarkt auftreten als unter Kalziumantagonisten (hier Amlodipin). Der Endpunkt Myokardinfarkt habe eine Hazard Ratio von 0,84 und ein 95% Konfidenzintervall von 0,72-0,98 (p=0,02).

Dabei werden Daten aus verschiedenen Studien zum Vergleich von Angiotensin-Rezeptor Blockern mit Kalziumantagonisten nicht berücksichtigt:

- Die MOSES Studie [1] berichtet die Gesamtrate der Myokardinfarkte nicht. Es finden sich allerdings Angaben zur Häufigkeit eines akuten Koronarsyndroms: 39 von 206 Patienten in der Eprosartan Gruppe und 48 von 255 Patienten in der Nitrendipin Gruppe erleiden ein solches Ereignis.
- Die vom IQWiG fälschlicherweise ausgeschlossene IDNT Studie (zur Begründung des Fehlers siehe unten [2]) berichtet für den Vergleich von Irbesartan mit Amlodipin eine HR von 1,54 und ein 95%KI von 0,97-2,45 (p=0,068).
- Die im Januar 2008 publizierte CASE-J Studie (Candesartan vs. Amlodipin [3, 4]) berichtet 17 Myokardinfarkte bei 2354 Patienten unter Candesartan und 18 Myokardinfarkt bei 2349 Patienten unter Amlodipin. Das Follow-up der Studie beträgt 3,2 Jahre.

Damit berichten 3 Studien von keinem Unterschied in der Myokardinfarktrate unter Angiotensin-Rezeptor Blockern im Vergleich zu Kalziumantagonisten, 1 Studie findet diesen Unterschied mit einer oberen Grenze des Konfidenzintervalls nahe 1.

Die Ursache für die vermeintlich niedrigere Infarktrate unter Amlodipin liegt im Blutdruckverlauf in den ersten Monaten von VALUE. Weber und Kollegen [5] untersuchten die Frage, ob vergleichbare Blutdruckeinstellungen die gefundenen Ergebnisse quantitativ oder qualitativ verändern würden. Durch Paarbildung mit unter anderem identischen Blutdruckwerten wurde die Blutdrucksenkung als Ursache ausgeschlossen. In dieser für den Blutdruck adjustierten Analyse waren dann kardiale Ereignisse (HR 0,90 [95%KI 0,79-1,03]), Schlaganfälle (HR 1,02 [95%KI 0,81-1,28]), Gesamtmortalität (HR 0,96 [95%KI 0,84-1,10]) und Myokardinfarkt (HR 0,97 [0,80-1,19]) in beiden Studienarmen vergleichbar.

Vom IQWiG wurde kein Versuch unternommen, die Ergebnisse einer einzigen Studie zum Beleg der erhöhten Myokardinfarktrate zu validieren. Angesichts der weiteren verfügbaren Evidenz erscheint das dringend erforderlich.

## **2. Benennung von zusätzlichen, im Vorbericht nicht genannten, relevanten Studien**

### **Ausschluss der Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial (IDNT) Studie**

Studie werden nach dem Berichtsplan eingeschlossen wenn Patienten dauerhaft erhöhte Blutdruckwerte ( $\geq 140/90$  mmHg) vorliegen oder die Patienten eine antihypertensive Vorbehandlung hatten. Auch wenn ich in der Stellungnahme zum Vorbericht in der Version 1 / Berichtsplan diese Kritik vorgebracht hatte wurde die unter diese Kriterien fallende IDNT

Studie [2] nicht eingeschlossen und damit dieser Fehler in der vorliegenden Version nicht beseitigt.

Ausgeschlossen wurde die Studie meines Erachtens weil als Einschlusskriterium ein Blutdruck von  $\geq 135/85$  mmHg gefordert war, der den Blutdruckzielwerten für Diabetiker zum Zeitpunkt des Studiendesign entsprach. Die Patienten hatten damit eindeutig für Diabetes zu hohe Blutdruckwerte. Folgende Aspekte sind bei der Bewertung der IDNT Studie zu beachten:

- Tabelle 1 der Publikation von Lewis et al. 2001 [2] zeigt den mittleren Blutdruckwert der Patienten zu Beginn der Studie: Irbesartan 160/87 mmHg, Amlodipin 159/87 mmHg und Placebo 158/87 mmHg.
- Alle Patienten in der IDNT Studie hatten eine antihypertensive Vorbehandlung aufgrund der deutlich erhöhten Blutdruckwerte. Die Daten wären über eine Anfrage beim Hersteller und einer Einsicht in den Studienbericht der IDNT Studie klärbar gewesen, wurde aber vom IQWiG nicht angefragt.
  - Evidenz ergibt sich aus einer Arbeit von Berl 2005 [6]. Dort wird angegeben, dass Patienten mit einem Blutdruck von  $> 120$  systolisch im Mittel 1,45 antihypertensive Medikamente (Vormedikation), bei einem Blutdruck darunter im Mittel 0,98 Medikamente bekamen.
  - Im Studienreport der IDNT Studie findet sich auf Seite 128 dass 45% der Patienten vor Beginn der Studie ACE-Hemmer erhielten. Auf Seite 138 wird ausgeführt, dass während der Screening Phase noch vor Randomisierung 41,0% Schleifendiuretika erhielten, 27,1% Betablocker, 26,3% Alpha/Betablocker, 22,2 Kalziumkanalblocker und 19,6% zentral wirksame Antihypertensiva.

Daher ist die Studie fälschlicherweise von der Analyse ausgeschlossen worden.

Der Vergleich von Irbesartan mit Amlodipin auf der Basis einer Nicht-RAAS Standardtherapie aus der IDNT Studie liefert Evidenz für die vom IQWiG mittlerweile als Kriterium anerkannte Erhöhung des Serumkreatinins. Der primäre Endpunkt der Studie (Verdopplung des Serumkreatinins, endgradige Nierenerkrankung und Tod) war in IDNT signifikant reduziert. Bei einer Subgruppenanalyse der Komponenten des primären Endpunktes ist ausschließlich die Verdopplung des Serumkreatinins signifikant reduziert.

### **3. Verweise auf andere qualitativ angemessene Unterlagen, einschließlich einer Begründung für ihre jeweilige fragestellungsbezogene Eignung und Validität,**

keine

### **4. Anmerkungen zur projektspezifischen Methodik unter jeweiliger Angabe wissenschaftlicher Literatur zur Begründung der Anmerkung**

#### **Entwicklung einer Herzinsuffizienz unter Antihypertensiva**

Bestimmte Medikamente zur Behandlung der Herzinsuffizienz werden auch zur Blutdrucksenkung eingesetzt. Dazu zählen sowohl Diuretika als auch ACE-Hemmer. Die Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) sehen sogar die regelhafte Komedikation der beiden Substanzen vor [7, 8]. Die Gabe von ACE-Hemmer ist durch eine

Reihe von RCTs wie CONSENSUS, V-HeFT II, SOLVD, ATLAS, SAVE, AIRE und TRACE abgesichert. Für die Diuretika heißt es in den ESC Leitlinien 2005 S. 21 [7]: „*there are no controlled, randomized trials that have assessed the effect on symptoms or survival of these agents*“. Trotzdem sind sie wichtig bei Flüssigkeitsüberladung sowie zentralen als auch peripheren Ödemen und führen zu einer deutlichen Verbesserung der Symptomatik. Den ACE-Hemmern wird in den aktualisierten Leitlinien 2008 eine Class I Recommendation, Level A eingeräumt, während Diuretika Level B sind [8]. Bei Patienten mit bestehender Behandlung aufgrund einer Herzinsuffizienz führt das Absetzen der Substanzen zu einer deutlichen Verschlechterung der Symptomatik. Bei Patienten mit Hypertonie könnte das Absetzen zu einer Demaskierung einer vorbestehenden, bis dato subklinischen Herzinsuffizienz (z.B. diastolische Herzinsuffizienz mit erhaltener EF) führen. Die Frage welche der beiden Substanzen günstiger für Patienten mit Herzinsuffizienz ist, ist aus klinischer Sicht irrelevant.

Für die Bewertung der Frage der Inzidenz einer Herzinsuffizienz unter Diuretika bzw. ACE-Hemmern im Rahmen der antihypertensiven Behandlung zieht das IQWiG ausschließlich die ALLHAT Studie heran. Zur Herzinsuffizienz heißt es in ALLHAT [9]: *“HF was a secondary outcome, listed as a component of a major secondary outcome, combined cardiovascular disease. Also, it was defined in the protocol and listed separately on ALLHAT case report forms, and a specified diagnostic criteria set used in the Systolic Hypertension in the Elderly Program was provided in the manual of operations. Diagnosis required at least 1 symptom (dyspnea at rest, orthopnea, paroxysmal nocturnal dyspnea, or New York Heart Association functional class III) in addition to 1 sign (rales, 2+ ankle edema, tachycardia of  $\geq 120$  bpm at rest, cardiomegaly by chest radiography, chest radiographic appearance characteristic of HF, S3 gallop, or jugular venous distention). Diagnosis was not to be made if the only sign was 2+ ankle edema. It was to be made with great care in the presence of severe pulmonary disease. Consistent with a large simple trial, no central committee review of HF was mandated by protocol; however, hospital discharge and death summaries were required and were reviewed by Coordinating Center staff blinded to treatment assignment.”*

Die Originalpublikation zur ALLHAT Gesamtstudie [10] berichtet eine HR von 1,19 [95%KI 1,07-1,31] für die Inzidenz von Herzinsuffizienz zu Ungunsten von Lisinopril, Patienten bei denen die Herzinsuffizienz zur Hospitalisierung oder zum Tod führte sind allerdings nicht häufiger unter der Therapie mit Lisinopril (HR 1,10 [95%KI 0,96-1,23]). Die Differenz zwischen beiden Zahlen sind die Patienten mit Herzinsuffizienz aber ohne Hospitalisierung. Williams schreibt dazu in einem Editorial des BMJ [11]: *„It should be emphasised that this was not a primary or major secondary end point of the study and it was not well validated. It is not surprising that patients randomised to diuretic got less oedema than those randomised to ACE inhibitor or calcium channel blocker.“*

In einer vom IQWiG nicht zitierten weiterführenden Analyse der Herzinsuffizienz in ALLHAT [9] unter Diuretika im Vergleich zu Lisinopril wird für Lisinopril eine HR von 1,11 [95%KI 0,99-1,24] ausgewiesen. Diese Analyse entspricht den zuletzt genannten Patienten aus der oben genannten Publikation (dort: HR 1,10 [95%KI 0,96-1,23] [10]). Die Zahlen für alle Patienten mit Herzinsuffizienz wurden nicht berichtet. Hier wurde allerdings post-hoc zwischen Ereignissen im ersten Jahr und in der Zeit danach unterschieden. Im ersten Jahr betrug die HR 1,22 (95%KI 1,08-1,38), danach 0,96 (95%KI 0,85-1,10).

Eine weitere nicht zitierte Analyse der ALLHAT Studie von Einhorn untersuchte das Thema Herzinsuffizienz anhand validierter Daten [12]. Die Herzinsuffizienz (hospitalisiert) wurde nach insgesamt 8 verschiedenen Kriterien bewertet (*Site physician, ALLHAT A1-4,*

*Framingham F1-2 und Reviewers*), davon erreichten die Unterschiede zwischen Lisinopril und Diuretika bei 5 Kriterien das Signifikanzniveau von 0,05 (Site physician, ALLHAT A1-3, Reviewer), 3 weitere Kriterien erreichten das Signifikanzniveau nicht (ALLHAT A4, Framingham F1-2). Die Autoren schreiben dazu: „*The lower limits of the 95% CIs were all close to unity, but for 4 criteria sets (A1, A2, A3, and Reviewers), the RRs were statistically significant.*“ Für die Schlussfolgerung zu Gunsten der Diuretika bemühen die Autoren allerdings als Beleg die Arbeit von Davis (siehe oben [9]) und beziehen sich nicht mehr auf ihre eigenen Daten.

Angesichts der Unsicherheit bei der Validierung des Endpunktes Herzinsuffizienz und der partiellen Inkonsistenz zwischen den ALLHAT Publikationen erscheint es umso bedeutsamer, die beim Vergleich von Diuretika mit ACE-Hemmern gefundenen (vermeintlichen) Unterschiede anhand weiterer Studien zur Thematik zu bestätigen.

Eine der dazu verfügbaren Studie war die ANBP-2 Studie. Diese Studie wurde durch das IQWiG ausgeschlossen, da Diuretika als eine der Prüfinerventionen auch Bestandteil der antihypertensiven Therapie in der ACE-Hemmer-Gruppe waren (nach Aussagen der Autoren bzw. des IQWiG Vorberichts 24%). Die Festlegung einer Grenze von 5% im Vorbericht erscheint in diesem Kontext willkürlich und wird von verschiedenen anderen Studien wie ALLHAT, MOSES und AASK ebenfalls überschritten. Hier wird auf die „geplante“ Überkreuzung verwiesen. Im Effekt ist es jedoch unerheblich, ob die Überkreuzung a priori geplant oder im Studienverlauf aufgetreten ist. Der NICE Bericht hat die ANBP-2 Studie zur Validierung bzw. Bestätigung der ALLHAT Ergebnisse herangezogen und findet in der Zusammenfassung keinen Vorteil für die Diuretika beim Endpunkt Herzinsuffizienz.

Angesichts der Inkonsistenz der Daten erscheint es dringend erforderlich auch andere Studien zur Frage der Herzinsuffizienz einzubeziehen wie SHEP, HOPE, Syst-Eur, VALUE, STOP Hypertension-2, ANBP-2, INVEST und CONVINCENCE. Es überrascht wie „willkommen“ die nur scheinbar niedrigere Rate an Herzinsuffizienz unter Diuretika für das IQWiG ist. Eine Detailanalyse wäre in dieser wichtigen Frage sicher angebracht.

### **Entwicklung eines Diabetes unter der Therapie mit Antihypertensiva**

Der Bericht teilt die Auffassung, dass Diuretika einen Diabetes hervorrufen können, findet aber keine Evidenz für die prognostische Bedeutung eines durch Diuretika induzierten Diabetes.

Unklar bleibt, warum die Diabetesentwicklung nicht metaanalytisch dargestellt wurde. Auf S. 215 des Vorberichts V2 heißt es: „*In der NICE-Leitlinie wurde die Diabetesmanifestation metaanalytisch dargestellt, die im vorliegenden Bericht deskriptiv dargestellt wurde. Auf Metaanalysen zur Diabetesmanifestation wurde im vorliegenden Bericht verzichtet, da nur für den Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten eine Metaanalyse möglich gewesen wäre, sich die Definition von Diabetes mellitus aber zwischen den Studien unterschied (ALLHAT-Studie:  $\geq 126$  mg/dl, INSIGHT-Studie:  $\geq 140$  mg/dl).*“ Diese Aussage ist falsch und unverständlich: Insgesamt liegen zu dieser Frage mindestens 22 Studien vor [13], die die Inzidenz des Diabetes unter der Medikation untersucht haben. Auch wenn das IQWiG keine Anstrengung unternimmt, die Diabetes induzierende Potenz von Diuretika zu belegen, ist die Datenbasis mit der Metaanalyse von Elliott und Meyer [13], Mancia [14] und Opie [15] ausreichend.

Das IQWiG bestreitet allerdings die prognostische Bedeutung eines Diuretika induzierten Diabetes. Als Grundlage für die Argumentation dient im Vorbericht ausschließlich der im November 2006 erschienene Bericht der ALLHAT Gruppe von Barzilay zur fehlenden kardiovaskulären Bedeutung der Diabetogenität von Diuretika [16]. 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), Gesamtmortalität 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 [16] 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 [17] 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 [18] 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 durch das IQWiG nicht ausreichend 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 ALLHAT Studie, die zur einer Bescheinigung der Unbedenklichkeit von Diuretika verwendet werden kann.

In der Diskussion um die kardiovaskuläre Neutralität der Diuretika zitiert das IQWiG zwei Studien mit erheblichen Designmängeln die für einen Zusammenhang von Diuretika Einsatz mit kardiovaskulären Endpunkten sprechen [18, 19] und 4 Publikationen dagegen [20-23].

Eine Studie zum Zusammenhang von Diabetes Entwicklung und CHD (und z.B. nicht für CVD) der Framingham Kohorte zitiert das IQWiG nicht [24]. 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 [25-28].

Table 3—Risk of events for each 10-year increase in duration of diabetes

Outcome	Events (n)	Crude		Age and sex adjusted		Multivariable adjusted <sup>a</sup>	
		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*	1.17–2.95
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

<sup>a</sup>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

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.

Aktuell publizierte 30 Jahres Daten der UKPDS ergänzen diese Daten um einen vor allem mechanistischen Aspekt [29]. Eine schlechtere Blutzuckereinstellung über Jahre führt auch später noch zu Spätfolgen im Sinne eines „metabolischen Gedächtnisses“. Die Autoren schlussfolgern, dass eine normnahe Blutzuckereinstellung möglichst früh im Krankheitsverlauf erfolgen muss und nicht erst bei Vorliegen von Folgeschäden.

Bei Typ 2 Diabetiker mit einer Reduktion des HbA1c von 8 auf 7% wurde in der UKPDS Studie keine Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse gesehen [30]. Die Ergebnisse der aktuell publizierten Arbeiten ACCORD [31], ADVANCE [32] und VADT zeigten, dass eine sehr starke Reduktion des Blutzuckers bzw. HbA1c keinen Effekt auf kardiovaskuläre Ereignisse hat. Auf der anderen Seite zeigen die Daten der STENO-2 Studie, dass eine intensiverte, multifaktorielle Behandlung von Patienten mit Diabetes im Zeitverlauf zunächst zu einer Reduktion mikrovaskulärer und erst später makrovaskulärer Ereignisse führt [33-35].

	3,8 Jahre [35] OR [95%KI]	7,8 Jahre [34] OR [95%KI]	13,3 Jahre [33] OR [95%KI]
Auton. Neuropathie	0,31 [0,12-0,78]	0,37 [0,18-0,79]	0,53 [0,34-0,81]
Retinopathie	0,45 [0,21-0,95]	0,42 [0,21-0,86]	0,57 [0,37-0,88]
Nephropathie	0,27 [0,10-0,75]	0,39 [0,17-0,87]	0,44 [0,25-0,77]
Retinale PK			0,45 [0,23-0,86]
Erblindung			0,51 [0,17-1,53]
Term. Niereninsuffizienz			0,41 [0,25-0,67]
CV Ereignisse*		0,47 [0,24-0,73]	0,41 [0,25-0,67]

CV Tod			0,43 [0,19-0,94]
Gesamtmortalität			0,54 [0,32-0,89]

\* kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, CABG, PCI, Schlaganfall, Amputation aufgrund Ischämie, Gefäßchirurgie aufgrund PAVK

## 5. Zusammenfassung und Fazit

*„Nachdem die Griechen im Trojanischen Krieg lange erfolglos um die Mauern von Troja gekämpft hatten, rief der Seher Kalchas eine Versammlung der vornehmsten Helden zusammen und riet ihnen, Troja nicht mit Gewalt, sondern mit Hilfe einer List zu erobern. In anderen Quellen wird Odysseus als Urheber der List genannt. Die Griechen bauten darauf hin im zehnten Kriegsjahr ein großes Holzpferd, in dessen Inneren sich griechische Soldaten versteckten. Das Pferd wurde vom griechischen Held Epeios erschaffen, dem im Traum die Göttin Pallas Athene erschien und ihm auftrug, das mächtige Ross aus Balken zu zimmern, indem sie selbst ihren Beistand zur schnelleren Vollendung des Werkes versprach. Mit Athenes Hilfe und der Unterstützung der Atriden schaffte er es, sein perfektes Kunstwerk innerhalb von drei Tagen zu vollenden. Nachdem die Armee, die Troja belagerte, den Abzug vorgetäuscht hatte, holten die Trojaner das Pferd trotz vorheriger Warnung des Laokoon vor dem Danaergeschenk in die Stadt. In der Nacht krochen die Soldaten aus dem Bauch des Pferdes und öffneten die Stadttore. Die Griechen, die in der Nacht zurückgekehrt waren, drangen in die Stadt ein und zerstörten sie. Dabei kam es zu zahlreichen Freveltaten, die den Griechen auf ihrer Heimreise später noch schwer zu schaffen machen sollten, wie die Odyssee oder die Mythen um Ajax den Lokrer berichten.“*

## 6. Literatur

1. Schrader, J., 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): p. 1218-26.
2. Lewis, E.J., 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**(12): p. 851-60.
3. Fukui, T., 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): p. 979-90.
4. Ogihara, T., et al., *Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks: candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial*. Hypertension, 2008. **51**(2): p. 393-8.
5. Weber, M.A., et al., *Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial*. Lancet, 2004. **363**(9426): p. 2049-51.
6. Berl, T., et al., *Impact of achieved blood pressure on cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial*. J Am Soc Nephrol, 2005. **16**(7): p. 2170-9.
7. Swedberg, K., et al., *Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic heart failure: executive summary (update 2005): The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Chronic Heart Failure of the European Society of Cardiology*. Eur Heart J, 2005. **26**(11): p. 1115-40.
8. Dickstein, K., et al., *ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2008: the Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2008 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association of the ESC (HFA) and endorsed by the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM)*. Eur Heart J, 2008. **29**(19): p. 2388-442.
9. Davis, B.R., 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**(18): p. 2201-10.
10. ALLHAT Collaborative Research Group, *Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT)*. Jama, 2002. **288**(23): p. 2981-97.
11. Williams, B., *Drug treatment of hypertension*. BMJ, 2003. **326**(7380): p. 61-2.
12. Einhorn, P.T., 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**(1): p. 42-53.
13. Elliott, W.J. and P.M. Meyer, *Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis*. Lancet, 2007. **369**(9557): p. 201-7.
14. Mancina, G., G. Grassi, and A. Zanchetti, *New-onset diabetes and antihypertensive drugs*. J Hypertens, 2006. **24**(1): p. 3-10.
15. Opie, L.H. and R. Schall, *Old antihypertensives and new diabetes*. J Hypertens, 2004. **22**(8): p. 1453-8.
16. Barzilay, J.I., 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**(20): p. 2191-201.

17. Nathan, D.M., et al., *Intensive diabetes therapy and carotid intima-media thickness in type 1 diabetes mellitus*. N Engl J Med, 2003. **348**(23): p. 2294-303.
18. Verdecchia, P., et al., *Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects*. Hypertension, 2004. **43**(5): p. 963-9.
19. Warram, J.H., et al., *Excess mortality associated with diuretic therapy in diabetes mellitus*. Arch Intern Med, 1991. **151**(7): p. 1350-6.
20. McInnes, G.T., et al., *Cardiotoxicity and diuretics: much speculation--little substance*. J Hypertens, 1992. **10**(4): p. 317-35.
21. Moser, M., *Why are physicians not prescribing diuretics more frequently in the management of hypertension?* Jama, 1998. **279**(22): p. 1813-6.
22. Kostis, J.B., et al., *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**(1): p. 29-35.
23. Qiao, Q., et al., *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**(10): p. 2910-4.
24. Fox, C.S., et al., *The significant effect of diabetes duration on coronary heart disease mortality: the Framingham Heart Study*. Diabetes Care, 2004. **27**(3): p. 704-8.
25. Cho, E., et al., *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**(5): p. 954-60.
26. Hu, F.B., 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**(14): p. 1717-23.
27. Brun, E., et al., *Diabetes duration and cause-specific mortality in the Verona Diabetes Study*. Diabetes Care, 2000. **23**(8): p. 1119-23.
28. Sievers, M.L., et al., *Impact of NIDDM on mortality and causes of death in Pima Indians*. Diabetes Care, 1992. **15**(11): p. 1541-9.
29. Holman, R.R., et al., *10-Year Follow-up of Intensive Glucose Control in Type 2 Diabetes*. N Engl J Med, 2008.
30. UKPDS, *Effect of intensive blood-glucose control with metformin on complications in overweight patients with type 2 diabetes (UKPDS 34)*. UK Prospective Diabetes Study (UKPDS) Group. Lancet, 1998. **352**(9131): p. 854-65.
31. Gerstein, H.C., et al., *Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2008. **358**(24): p. 2545-59.
32. Patel, A., et al., *Intensive blood glucose control and vascular outcomes in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2008. **358**(24): p. 2560-72.
33. Gaede, P., et al., *Effect of a multifactorial intervention on mortality in type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2008. **358**(6): p. 580-91.
34. Gaede, P., et al., *Multifactorial intervention and cardiovascular disease in patients with type 2 diabetes*. N Engl J Med, 2003. **348**(5): p. 383-93.
35. Gaede, P., et al., *Intensified multifactorial intervention in patients with type 2 diabetes mellitus and microalbuminuria: the Steno type 2 randomised study*. Lancet, 1999. **353**(9153): p. 617-22.

**A 2.2 Griebenow, Reinhard, Prof. Dr. med.**

**Adresse:**

Prof. Dr. med. Reinhard Griebenow  
Medizinische Uniklinik II Klinikum Merheim  
Ostmerheimer Str. 200  
51058 Köln

**Stellungnahme zum Vorbericht A05-09 2.0 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 meine Stellungnahme zum Vorbericht A05/-09 Version 1.0

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

Im Kern wird die in meiner Stellungnahme zum Vorbericht A05-09 Version 1.0 geäußerte Kritik aufrechterhalten und wie folgt weiter präzisiert:

- a) Die ethnische Zugehörigkeit der Patienten wird weder in der „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan 1.0“ noch im jetzigen Vorbericht gewürdigt.  
Dies verletzt die Prinzipien einer klinisch sinnvoll anwendbaren evidenzbasierten Medizin: Es entspricht nicht der best verfügbaren externen Evidenz zur Behandlung deutscher Patienten mit arterieller Hypertonie, wenn hierzu Daten aus Studien herangezogen werden, die zu einem Drittel (ALLAHT) bzw. 100 % (AASK) Patienten mit schwarzer Hautfarbe bzw. zu 100 % Japaner (JMIC-B) eingeschlossen haben.
- b) Auch der Vorbericht 2.0 lässt offen, ob die Datenanalyse sich auf Patienten bezieht, die als einzige aus kardiovaskulärem Grund prognostisch relevante Erkrankung eine essentielle arterielle Hypertonie haben oder ob auch solche Patienten gemeint sind, die neben der arteriellen Hypertonie bereits eine weitere prognostisch bedeutsame Erkrankung haben – wie etwa eine koronare Herzkrankheit, ein Zustand nach zerebralem Insult oder einen Diabetes mellitus.  
Da sich die getroffene Studienauswahl letztlich nur auf erstere Fragestellung beziehen kann, können die Studien UKPDS 39 und ABCD (alle Patienten hatten zusätzlich einen Diabetes mellitus), JMIC-B (alle Patienten hatten eine klinisch manifeste koronare Herzkrankheit) und die MOSES-Studie (alle Patienten hatten zuvor ein zerebrales Ereignis) nicht Gegenstand der Betrachtung sein.
- c) Die Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan 1.0 greift unter 2.5.1 (Seite 15) die Kritik auf, dass für die hier analysierten Zielvariablen undifferenziert klinische Ereignisse sowohl aus primären als auch sekundären Endpunkten der entsprechenden Studien berücksichtigt worden sind. Das gewählte Vorgehen („Für den Vorbericht ist daher bei bedeutsamer Heterogenität von Ergebnissen vorgesehen, die Art der Endpunkterhebung als mögliche Ursache der Heterogenität zu berücksichtigen...“) lässt allerdings weiterhin zu, dass in der Darstellung für den Leser als gleichwertig erscheinend z. B. im Vergleich von Beta-Blockern versus ACE-Hemmern zwei Studien angeführt werden, die für den Endpunkt Gesamtmortalität nicht ausreichend gepowert und mit Ereignisszahlen zwischen 29 und 75 Todesfällen pro Behandlungsarm nicht geeignet waren, diese Frage zu beantworten.  
Dies verletzt das Prinzip einer klinisch sinnvoll anwendbaren evidenzbasierten Medizin: Für eine klinische Therapieentscheidung mit dem Ziel einer Senkung der Gesamtmortalität können solche Daten aus grundsätzlichen Erwägungen heraus nicht zur Begründung dienen, „Surrogatanalysen“ wie die hier präsentierten sollten daher auch nicht publiziert werden.

- d) Bereits in den Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 ist darauf hingewiesen worden, dass ein Teil der in den angeführten Studien eingesetzten Präparate in Deutschland nicht oder nicht so zur Verfügung stehen wie sie in den Studien eingesetzt worden sind. Diese Kritik wird dadurch nicht entkräftet, dass in der Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan 1.0 folgende Ergänzung für den Berichtsplan 2.0 eingeführt wird: „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.“
- Dies verletzt das Prinzip einer klinisch anwendbaren evidenzbasierten Medizin: Begründend für Therapieentscheidungen bei deutschen Patienten kann nur eine Evidenz sein, die auf der Anwendung von hier verfügbaren Medikamenten beruht, zumal nicht immer von einem Klasseneffekt ausgegangen werden kann (wie etwa im Falle der Calciumantagonisten, bei denen im übrigen für die Frage der klinischen Wirksamkeit eine entsprechende Galenik zwingende Voraussetzung ist).
- e) Die vorliegende Version 2.0 analysiert ein großes Spektrum von Endpunkten. Für den klinischen Entscheidungsprozess stehen die hier analysierten Zielvariablen allerdings nicht gleichberechtigt nebeneinander: Absoluten Vorrang hat zunächst die Senkung der Gesamtmortalität, andere Endpunkte können dann erst sekundär entscheidungsbegründend werden.

Zusammenfassend wird die bereits in der Stellungnahme zum Vorbericht Version 1.0 geäußerte Kritik aufrecht erhalten, dahingehend, dass die Datenlage hinsichtlich der aus der Sicht der klinischen Medizin zu fordernden Patienten – und Studiencharakteristika in der hier selektionierten Evidenz so heterogen ist, dass sie eine einheitliche Aussage für eine zwangsläufig hierarchisierend durchzuführende klinische Entscheidung (z. B. Berücksichtigung der Reduktion der Gesamtmortalität prioritär vor anderen Therapiezielen) nicht zulässt. Dies wird im Vorbericht Version 2.0 noch zusätzlich unterstrichen durch die jetzt jeweils stringent durchgeführte Überprüfung der Heterogenität bei der Durchführung von Metaanalysen.

Das im Vorbericht 2.0 gezogene Fazit (Seite 227 – 229) bleibt damit klinisch unbrauchbar: Nachdem sich die vorliegende Evidenz als nicht geeignet erwiesen hat, die differenzielle Beeinflussung der Mortalität durch den Einsatz der verschiedenen antihypertensiven Wirkstoffgruppen bei Patienten mit **isolierter (I)** essentieller arterieller Hypertonie zu beurteilen, muss im nächsten Schritt beim gegebenen Patienten geklärt werden, inwieweit eine Kombination aus essentieller arterieller Hypertonie und anderen Erkrankungen vorliegt, bei denen der Einsatz der hier angesprochenen Wirkstoffgruppen eine nachgewiesenermaßen positive prognostische Auswirkung hat. So ist etwa für Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion und klinischem Symptom der Herzinsuffizienz nachgewiesen, dass die Kombinationstherapie aus ACE-Hemmer (bzw. bei Unverträglichkeit AT1-Blocker) und einem Beta-Blocker die Gesamtmortalität signifikant reduziert, so dass diese beiden Substanzklassen dann auch prioritär zur Behandlung einer parallel bei den Patienten bestehenden arteriellen Hypertonie eingesetzt werden sollten, da bei Umsetzung der im Fazit dieses Vorberichtes gegebenen Empfehlung („In der Gesamtschau der Ergebnisse können Diuretika in der Regel als Therapie der ersten Wahl im Sinne der Fragestellung des vorliegenden Berichts angesehen werden“) bei diesen Patienten mit einer Einschränkung der Lebenserwartung gerechnet werden muss (ggf. ist für diese Konstellationen ein zusätzlicher Vorbericht bzw. eine erweiterte Version dieses Vorberichtes notwendig).

Erst wenn dieser Schritt vollzogen worden ist, könnten die Aussagen zu den übrigen hier betrachteten klinischen Endpunkten berücksichtigt werden. Es bleibt allerdings weiterhin der Generalvorbehalt bestehen, dass es aus klinischer Sicht nicht akzeptabel ist, Studien mit

sehr heterogenen Patientenkollektiven ungewichtet nebeneinander zu stellen (bereits bestehende Folgeerkrankungen wie koronare Herzkrankheit, schwerwiegende Begleiterkrankung wie Diabetes mellitus, isolierte systolische Hypertonie versus systolisch/diastolische Hypertonie), so dass die auch zu den anderen klinischen Endpunkten getroffenen Aussagen keinen Ansatz für eine hierarchisierend durchzuführende klinische Differenzialtherapie bieten. Auf diesem Hintergrund erscheint es dem Unterzeichner insbesondere nicht ethisch vertretbar, dass aktuell unter einer antihypertensiven Therapie, die ein Diuretikum nicht einschließt, gut eingestellte Patienten ggf. auf dem Boden dieser Nutzenbewertung aktiv umgestellt werden, was aufgrund des formulierten Untersuchungsziels (Seite 3 des Vorberichtes 2.0) nicht ausgeschlossen werden kann („Die Therapie der ersten Wahl bezieht sich somit nicht notwendigerweise auf eine erstmalige pharmakologische antihypertensive Therapie.“)

Das Fazit sollte sich daher nicht auf die permutierende Darstellung so genannter Zusatznutzen beschränken, sondern den Stellenwert der vorliegenden Evidenz für eine klinische Differenzialtherapie unter dem Gesichtspunkt einer hierarchischen Wertung unterschiedlicher klinischer Endpunkte heraus arbeiten.

### **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](mailto:zinsikc@kliniken-koeln.de)

**Stellungnahme zum Vorbericht A05-09 2.0 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 meine Stellungnahme zum Vorbericht A05/-09 Version 1.0

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

Im Kern wird die in meiner Stellungnahme zum Vorbericht A05-09 Version 1.0 geäußerte Kritik aufrechterhalten und wie folgt weiter präzisiert:

- a) Die ethnische Zugehörigkeit der Patienten wird weder in der „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan 1.0“ noch im jetzigen Vorbericht gewürdigt.  
Dies verletzt die Prinzipien einer klinisch sinnvoll anwendbaren evidenzbasierten Medizin: Es entspricht nicht der best verfügbaren externen Evidenz zur Behandlung deutscher Patienten mit arterieller Hypertonie, wenn hierzu Daten aus Studien herangezogen werden, die zu einem Drittel (ALLAHT) bzw. 100 % (AASK) Patienten mit schwarzer Hautfarbe bzw. zu 100 % Japaner (JMIC-B) eingeschlossen haben.
- b) Auch der Vorbericht 2.0 lässt offen, ob die Datenanalyse sich auf Patienten bezieht, die als einzige aus kardiovaskulärem Grund prognostisch relevante Erkrankung eine essentielle arterielle Hypertonie haben oder ob auch solche Patienten gemeint sind, die neben der arteriellen Hypertonie bereits eine weitere prognostisch bedeutsame Erkrankung haben – wie etwa eine koronare Herzkrankheit, ein Zustand nach zerebralem Insult oder einen Diabetes mellitus.  
Da sich die getroffene Studienauswahl letztlich nur auf erstere Fragestellung beziehen kann, können die Studien UKPDS 39 und ABCD (alle Patienten hatten zusätzlich einen Diabetes mellitus), JMIC-B (alle Patienten hatten eine klinisch manifeste koronare Herzkrankheit) und die MOSES-Studie (alle Patienten hatten zuvor ein zerebrales Ereignis) nicht Gegenstand der Betrachtung sein.
- c) Die Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan 1.0 greift unter 2.5.1 (Seite 15) die Kritik auf, dass für die hier analysierten Zielvariablen undifferenziert klinische Ereignisse sowohl aus primären als auch sekundären Endpunkten der entsprechenden Studien berücksichtigt worden sind. Das gewählte Vorgehen („Für den Vorbericht ist daher bei bedeutsamer Heterogenität von Ergebnissen vorgesehen, die Art der Endpunkterhebung als mögliche Ursache der Heterogenität zu berücksichtigen...“) lässt allerdings weiterhin zu, dass in der Darstellung für den Leser als gleichwertig erscheinend z. B. im Vergleich von Beta-Blockern versus ACE-Hemmern zwei Studien angeführt werden, die für den Endpunkt Gesamtmortalität nicht ausreichend gepowert und mit Ereignisszahlen zwischen 29 und 75 Todesfällen pro Behandlungsarm nicht geeignet waren, diese Frage zu beantworten.  
Dies verletzt das Prinzip einer klinisch sinnvoll anwendbaren evidenzbasierten Medizin: Für eine klinische Therapieentscheidung mit dem Ziel einer Senkung der Gesamtmortalität können solche Daten aus grundsätzlichen Erwägungen heraus nicht zur Begründung dienen, „Surrogatanalysen“ wie die hier präsentierten sollten daher auch nicht publiziert werden.

- d) Bereits in den Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 ist darauf hingewiesen worden, dass ein Teil der in den angeführten Studien eingesetzten Präparate in Deutschland nicht oder nicht so zur Verfügung stehen wie sie in den Studien eingesetzt worden sind. Diese Kritik wird dadurch nicht entkräftet, dass in der Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan 1.0 folgende Ergänzung für den Berichtsplan 2.0 eingeführt wird: „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.“  
Dies verletzt das Prinzip einer klinisch anwendbaren evidenzbasierten Medizin: Begründend für Therapieentscheidungen bei deutschen Patienten kann nur eine Evidenz sein, die auf der Anwendung von hier verfügbaren Medikamenten beruht, zumal nicht immer von einem Klasseneffekt ausgegangen werden kann (wie etwa im Falle der Calciumantagonisten, bei denen im übrigen für die Frage der klinischen Wirksamkeit eine entsprechende Galenik zwingende Voraussetzung ist).
- e) Die vorliegende Version 2.0 analysiert ein großes Spektrum von Endpunkten. Für den klinischen Entscheidungsprozess stehen die hier analysierten Zielvariablen allerdings nicht gleichberechtigt nebeneinander: Absoluten Vorrang hat zunächst die Senkung der Gesamtmortalität, andere Endpunkte können dann erst sekundär entscheidungsbegründend werden.

Zusammenfassend wird die bereits in der Stellungnahme zum Vorbericht Version 1.0 geäußerte Kritik aufrecht erhalten, dahingehend, dass die Datenlage hinsichtlich der aus der Sicht der klinischen Medizin zu fordernden Patienten – und Studiencharakteristika in der hier selektierten Evidenz so heterogen ist, dass sie eine einheitliche Aussage für eine zwangsläufig hierarchisierend durchzuführende klinische Entscheidung (z. B. Berücksichtigung der Reduktion der Gesamtmortalität prioritär vor anderen Therapiezielen) nicht zulässt. Dies wird im Vorbericht Version 2.0 noch zusätzlich unterstrichen durch die jetzt jeweils stringent durchgeführte Überprüfung der Heterogenität bei der Durchführung von Metaanalysen.

Das im Vorbericht 2.0 gezogene Fazit (Seite 227 – 229) bleibt damit klinisch unbrauchbar: Nachdem sich die vorliegende Evidenz als nicht geeignet erwiesen hat, die differenzielle Beeinflussung der Mortalität durch den Einsatz der verschiedenen antihypertensiven Wirkstoffgruppen bei Patienten mit **isolierter (!)** essentieller arterieller Hypertonie zu beurteilen, muss im nächsten Schritt beim gegebenen Patienten geklärt werden, inwieweit eine Kombination aus essentieller arterieller Hypertonie und anderen Erkrankungen vorliegt, bei denen der Einsatz der hier angesprochenen Wirkstoffgruppen eine nachgewiesenermaßen positive prognostische Auswirkung hat. So ist etwa für Patienten mit eingeschränkter linksventrikulärer Pumpfunktion und klinischem Symptom der Herzinsuffizienz nachgewiesen, dass die Kombinationstherapie aus ACE-Hemmer (bzw. bei Unverträglichkeit AT1-Blocker) und einem Beta-Blocker die Gesamtmortalität signifikant reduziert, so dass diese beiden Substanzklassen dann auch prioritär zur Behandlung einer parallel bei den Patienten bestehenden arteriellen Hypertonie eingesetzt werden sollten, da bei Umsetzung der im Fazit dieses Vorberichtes gegebenen Empfehlung („In der Gesamtschau der Ergebnisse können Diuretika in der Regel als Therapie der ersten Wahl im Sinne der Fragestellung des vorliegenden Berichts angesehen werden“) bei diesen Patienten mit einer Einschränkung der Lebenserwartung gerechnet werden muss (ggf. ist für diese Konstellationen ein zusätzlicher Vorbericht bzw. eine erweiterte Version dieses Vorberichtes notwendig).

Erst wenn dieser Schritt vollzogen worden ist, könnten die Aussagen zu den übrigen hier betrachteten klinischen Endpunkten berücksichtigt werden. Es bleibt allerdings weiterhin der Generalvorbehalt bestehen, dass es aus klinischer Sicht nicht akzeptabel ist, Studien mit

sehr heterogenen Patientenkollektiven ungewichtet nebeneinander zu stellen (bereits bestehende Folgeerkrankungen wie koronare Herzkrankheit, schwerwiegende Begleiterkrankung wie Diabetes mellitus, isolierte systolische Hypertonie versus systolisch/diastolische Hypertonie), so dass die auch zu den anderen klinischen Endpunkten getroffenen Aussagen keinen Ansatz für eine hierarchisierend durchzuführende klinische Differenzialtherapie bieten. Auf diesem Hintergrund erscheint es dem Unterzeichner insbesondere nicht ethisch vertretbar, dass aktuell unter einer antihypertensiven Therapie, die ein Diuretikum nicht einschließt, gut eingestellte Patienten ggf. auf dem Boden dieser Nutzenbewertung aktiv umgestellt werden, was aufgrund des formulierten Untersuchungsziels (Seite 3 des Vorberichtes 2.0) nicht ausgeschlossen werden kann („Die Therapie der ersten Wahl bezieht sich somit nicht notwendigerweise auf eine erstmalige pharmakologische antihypertensive Therapie.“)

Das Fazit sollte sich daher nicht auf die permutierende Darstellung so genannter Zusatznutzen beschränken, sondern den Stellenwert der vorliegenden Evidenz für eine klinische Differenzialtherapie unter dem Gesichtspunkt einer hierarchischen Wertung unterschiedlicher klinischer Endpunkte heraus arbeiten.

### **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](mailto:zinsikc@kliniken-koeln.de)