

**Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**
Fachausschuss der Bundesärztekammer



**Stellungnahme
der Arzneimittelkommission
der deutschen Ärzteschaft**

zum Vorbericht A05-09

(vorläufige Nutzenbewertung)

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

des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen (IQWiG)

Berlin, den 21.03.2007

www.akdae.de

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

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

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

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

1. Auswahl der Studien

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

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

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

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

b) Erweiterte Studienbasis für Eskalationstherapie

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

c) Einschluss weiterer Studien

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

d) Übertragbarkeit der Ergebnisse der ausgewählten Studien

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

e) Fehlende interne Validierung

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

f) Studiauswertung nur mit in Deutschland verfügbaren Fertigarzneimitteln

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

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

2. Subgruppen

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

3. Endpunkte

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

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

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

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

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

4. Differentialtherapie

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

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

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