



Deutsche Gesellschaft für Kardiologie –
Herz- und Kreislaufforschung e.V. (DGK)

Achenbachstr. 43, 40237 Düsseldorf

Geschäftsstelle: Tel: 0211 / 600 692 - 0 Fax: 0211 / 600 692 - 10 E-Mail: info@dgk.org
Pressestelle: Tel: 0211 / 600 692 - 61 Fax: 0211 / 600 692 - 67 E-Mail: presse@dgk.org

Pressemitteilung

Abdruck frei nur mit Quellenhinweis: Presstext DGK 04/2007

**Kommentar zum vorläufigen Abschlussbericht
des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit
im Gesundheitswesen (IQWiG)
zur medikamentösen Therapie der arteriellen Hypertonie**

Statement von Prof. Dr. Thomas Eschenhagen / Hamburg

Die arterielle Hypertonie ist einer der am besten dokumentierten Risikofaktoren für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Es ist unbestritten, dass eine medikamentöse Senkung des erhöhten Blutdrucks die Inzidenz insbesondere von Schlaganfällen und Herzinsuffizienz reduzieren kann und daher indiziert ist. Die enorme Prävalenz des Bluthochdrucks in westlichen Ländern (~ Lebensalter in Prozent) bedingt aber auch, dass die medikamentöse Therapie der Hypertonie zu den teuersten Modalitäten der Medizin gehört. Diese Tatsachen begründen, warum die Diskussion der medikamentösen Therapie der Hypertonie grundsätzlich eine wissenschaftliche und eine ökonomische Komponente haben muss, wie dies auch britische Fachgesellschaften in ihrer jüngsten Stellungnahme offen ausgesprochen haben (aktualisierte NICE-Guidelines 2006).

Zurzeit werden in Deutschland alleine im GKV-Bereich pro Jahr 9,7 Milliarden definierte Tagesdosen (DDD) blutdrucksenkender Medikamente verordnet (Arzneiverordnungsreport 2006). Dies entspricht 27 Millionen Tagesdosen pro Tag. Wenn man annimmt, dass im Mittel die Patienten eine Kombination von zwei Antihypertensiva erhalten, so kann man aus den Verordnungszahlen schließen, dass aktuell etwa 13 Millionen Patienten (ca. 16 % der Bevölkerung) antihypertensiv behandelt werden. Bei einem mittleren Preis von 0,30 Euro pro Tagesdosis kommt man auf zirka drei Milliarden Euro, was 2005 etwa elf Prozent des gesamten Arzneimittelumsatzes im GKV-Bereich ausmacht.

Legt man aber die Extreme an und rechnet mit dem billigsten (~ 0,16 Euro für Ramipril, ~ 0,20 Euro für Thiazide, Nitrendipin oder Amlodipin) und dem teuersten Produkt (1 Euro für Eprosartan), so kommt man auf eine Spanne von 1,6 bis 9,7 Milliarden Euro. Der Unterschied beträgt also im Vergleich zum Beispiel das Siebenfache der gesamten DFG-Förderung der Republik. Dies ist der Hintergrund, auf dem man einerseits die enormen Werbeanstrengungen der pharmazeutischen Industrie, andererseits das Bestreben der Politik einzuordnen hat, die Therapieentscheidungen des einzelnen Arztes zu beeinflussen. Ich halte beides für legitim, aber es sollte klar sein, worüber gestritten wird.

Haben Antihypertensiva neben der blutdrucksenkenden auch spezifische „organprotektive“ Wirkungen?

Effektive und gut verträgliche Antihypertensiva gibt es seit mehr als 30 Jahren, und es ist weitgehend unbestritten, dass die Blutdrucksenkung als solche lebensverlängernde und komplikationsverhindernde Wirkungen hat. Die große Frage war und ist aber, ob es über die blutdrucksenkende Wirkung hinaus spezifische „organprotektive“ Wirkungen gibt.

Aus pathophysiologischer, tierexperimenteller und molekularer Sicht gibt es für diese Annahme zahlreiche Hinweise. Diese Wirkungen begründen wahrscheinlich, warum die neueren Antihypertensiva in den meisten tierexperimentellen Studien bei gleicher Blutdrucksenkung besser abschnitten als die als Vergleichssubstanzen eingesetzten Diuretika, denen vergleichbare „spezifische“ Organwirkungen nach bisherigem Wissen fehlen. Insofern war insbesondere das Ergebnis der größten jemals durchgeführten Hypertonie-Studie (ALLHAT 2002) für alle enttäuschend.

Denn diese Studie zeigte als wichtigstes Ergebnis, dass der Effekt des langwirkenden Thiazid-ähnlichen Diuretikums Chlortalidon, des langwirkenden Calciumantagonisten Amlodipin und des langwirkenden ACE-Hemmers Lisinopril in Bezug auf den primären Endpunkt (tödliche und nicht-tödliche Infarkte) identisch war. In der Konsequenz vor allem dieser Studie wurde in den US-amerikanischen Leitlinien (JNC 7 2003) den Thiaziddiuretika die erste Präferenz in der Monotherapie der Hypertonie eingeräumt. In ähnlicher Weise empfehlen die britischen Leitlinien (aktualisierte NICE-Guidelines 2006) in der Erstbehandlung einer Hypertonie aus pharmakoökonomischen Gründen primär Calciumantagonisten und Thiaziddiuretika. Dies bildet den Hintergrund des jetzt veröffentlichten Berichtes des IQWiG.

Der als vorläufig bezeichnete Bericht stützt seine Empfehlungen auf die Ergebnisse von insgesamt 16 Studien, in denen ein Wirkstoff mit einem anderen Wirkstoff („head-to-head“) in der Monotherapie der Hypertonie verglichen wurde. Ausgeschlossen wurden bewusst Studien, bei denen Behandlungsregime, das heißt in der Regel zwei verschiedene 2er-Kombinationen, miteinander verglichen wurden.

Die wichtigsten Ergebnisse in dem IQWiG-Bericht lauten:

1. Es gibt keinen Beleg für eine überlegene Wirkung einer Wirkstoffgruppe in Bezug auf das Überleben.
2. Thiaziddiuretika waren ACE-Hemmern und Calciumantagonisten in Bezug auf die Verhinderung von Herzinsuffizienz deutlich überlegen.
3. Betablocker waren bei keinem der verschiedenen Therapieziele einer anderen Substanzklasse überlegen, in einer Studie in Bezug auf Schlaganfälle sogar deutlich schlechter als Diuretika.
4. ACE-Hemmer waren deutlich besser als Calciumantagonisten in Bezug auf die Verhinderung von Herzinsuffizienz.

5. Calciumantagonisten waren deutlich besser als ACE-Hemmer in Bezug auf die Verhinderung von Schlaganfällen.
6. Calciumantagonisten waren besser als AT1-Rezeptorantagonisten in Bezug auf die Verhinderung von Herzinfarkten.
7. AT1-Rezeptorantagonisten waren deutlich besser als Betablocker in Bezug auf verschiedene Herz-Kreislauf-Ereignisse.
8. Diuretika erhöhen die Häufigkeit eines klinisch apparenten Typ-2-Diabetes. Ähnliches gilt für Betablocker und Calciumantagonisten.
9. Ansonsten gibt es keine klaren Unterschiede in Bezug auf unerwünschte Wirkungen.

Daraus schlussfolgert der Bericht, dass Thiaziddiuretika inklusive Chlortalidon die blutdrucksenkenden Wirkstoffe mit dem am besten belegten Nutzen sind. In der zentralen Aussage, dass es keinen überzeugenden Beleg für die generelle Überlegenheit einer der fünf großen Antihypertensiva-Substanzklassen gibt, kann man dem Bericht nur zustimmen. Das heißt aber auch umgekehrt, dass man mit keinem der „großen fünf“ Antihypertensiva einen Fehler begeht. Der IQWiG-Bericht spricht damit aber auch nur das aus, was die kritischen Stimmen im Lande (wie die AKdDÄ) schon lange sagen. Er befindet sich auch in guter Gesellschaft mit entsprechenden Empfehlungen in den USA und in GB. Kann und soll man aber aus diesem Bericht schließen, dass jetzt alle Patienten mit Hypertonie zunächst Thiazide erhalten sollen? Ich meine nicht und möchte dies im Folgenden begründen.

1. Zunächst fällt auf, dass dem Bericht das Relativierende und Fragende, was der Materie wissenschaftlich angemessen wäre, fehlt. Hier wäre eine Orientierung an dem ähnlich ausführlichen, aber (selbst)kritischeren britischen Bericht hilfreich gewesen. Konkret meine ich damit, dass trotz der vergleichsweise guten Datenlage mehr Fragen offen als beantwortet sind.

Gerade Pharmakologen denken gerne in Klasseneffekten. Das hat praktische und didaktische Vorteile, muss aber nicht stimmen. So sind Betablocker eine sehr heterogene Substanzklasse und Calciumantagonisten auch. Leider lässt sich aber der Effekt von anderen Betablockern als Atenolol (das in Deutschland nur 4,3 % des Gesamtmarkts der Betablocker ausmacht) gar nicht beurteilen, weil praktisch alle wichtigen Studien zur Hypertonie mit dem (möglicherweise aufgrund seiner relativen Hydrophilie unterlegenen) Atenolol unternommen wurden. Der britische Bericht fordert daher Studien mit anderen Betablockern, was man nur unterstreichen kann.

Bei den meisten Studien und vor allem bei der statistisch besonders aussagefähigen (und daher alle Metaanalysen stark beeinflussenden) ALLHAT-Studie sind über 60 Prozent der Patienten letztlich mit zwei und mehr Antihypertensiva therapiert worden. Das schränkt naturgemäß die Beurteilbarkeit der Effekte von einzelnen Substanzen ein, wie das IQWiG ja selbst mit dem Ausschluss von Studien zur primären Kombinationstherapie bestätigt.

Außerdem setzte in ALLHAT die mittlere Blutdrucksenkung unter Chlortalidon schneller ein und war geringgradig stärker als bei Amlodipin (+1 mmHg syst.) und Lisinopril (+2 mmHg syst.). Dies bedeutet meines Erachtens nicht, dass ALLHAT nicht gilt, sollte aber bedacht werden.

Schließlich hätte man sich ein kritisches Wort zu dem scheinbaren Paradoxon gewünscht, wie denn die zum Teil klaren Unterschiede in Bezug auf bestimmte Endpunkte bei gleichzeitig fehlendem Unterschied in Bezug auf das gesamte Überleben zu werten sind (statistisches Problem, zu kurze Studiendauer, Folge eines spezifischen Designs, Zufall?). Es ist auch nicht einzusehen, dass diese Argumente keine Rolle bei der Therapie-Entscheidung spielen sollen.

2. Die angebliche Überlegenheit der Diuretika in Bezug auf die Herzinsuffizienz, eine der zentralen Aussagen des Berichts, muss meines Erachtens relativiert werden. Diese Aussage stützt sich statistisch vor allem auf die ALLHAT-Studie. Nimmt man diese aus der Betrachtung heraus, so bleibt nur noch eine nicht signifikante Tendenz. Die ALLHAT-Studie ist aber wegen einer hohen Herzinsuffizienzrate kritisiert worden. Diese hat wahrscheinlich drei Gründe. Erstens sind nur Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz (EF < 35 %) ausgeschlossen worden. Zweitens ist keine systematische Auswaschphase von Diuretika durchgeführt worden, so dass möglicherweise bei den nicht weiter mit Diuretika behandelten Patienten eine vorbestehende Herzinsuffizienz demaskiert worden ist. (Dafür spricht das sehr frühe Auseinanderweichen der Kurven.) Und schließlich basierte die Diagnose „Herzinsuffizienz“ auf dem Vorhandensein von Unterschenkelödemen, was naturgemäß Diuretika begünstigt. Der Schluss, dass Diuretika in Bezug auf Herzinsuffizienz besser seien als ACE-Hemmer, widerspricht auch wesentlichen Studienergebnissen in der Herzinsuffizienztherapie.

Tatsächlich sind sich die Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz seit Jahren einig darin, dass Diuretika zwar Mittel der Wahl zur symptomatischen Therapie der Herzinsuffizienz mit Ödemen sind, sie aber nicht in frühen Stadien verordnet werden sollen, um das Renin-Angiotensin-System nicht unnötig zu stimulieren.

3. Das, was die Amerikaner im JNC 7 als „compelling indications“ bezeichnet haben, also die Berücksichtigung gleichzeitig vorhandener bedeutsamer kardiovaskulärer Erkrankungen bei der Komedikation, muss weiterhin ein zentrales Element in der Therapieentscheidung sein.

Vorhofflimmern, KHK mit stabiler AP und nach Infarkt und Herzinsuffizienz sind als solche eindeutige und unstrittige Indikationen für Betablocker.

Das Gleiche gilt für ACE-Hemmer/AT1-Rezeptorantagonisten bei Herzinsuffizienz. Etwas weniger klar, aber doch aufgrund von vielfacher Evidenz wahrscheinlich, ist der spezifische Nutzen von ACE-Hemmer/AT1-Rezeptorantagonisten bei vorbestehender Niereninsuffizienz. Der Bericht weist zu Recht darauf hin, dass keine der Studien einen eindeutigen Vorteil von ACE-Hemmer/AT1-Rezeptorantagonisten in Bezug auf die Verhinderung einer terminalen Niereninsuffizienz ergibt (was für viele überraschend war). Einschränkend muss aber auch gesagt werden, dass Patienten mit vorbestehender Niereninsuffizienz in der Regel ausgeschlossen waren, die meisten Studien auf diesen Endpunkt angelegt waren und das Ereignis insgesamt selten und damit statistisch schlecht erfassbar ist.

4. Der Nachteil der Diuretika (und wahrscheinlich auch der Betablocker) in Bezug auf die höhere Diabetesinzidenz wird meines Erachtens etwas zu nonchalant behandelt, das Hypokaliämierisiko wird in der Zusammenfassung ganz ausgeblendet. Wahr ist, dass heute keiner weiß, welche Ursache die erhöhte Diabetesrate unter Diuretika hat. Im Zweifel gilt es aber meines Erachtens wie immer in der Arzneitherapie, Risiken eher zu vermeiden.

Wahr ist auch, dass es in der ALLHAT-Studie trotz der nachgewiesenen Häufung von Hypokaliämien und der damit verbundenen Gefahr von Herzrhythmusstörungen in den fünf Jahren Überwachungszeitraum zu keinem Überlebensnachteil unter Diuretika kam. Dennoch sind beides Nachteile von Diuretika, die beachtet werden müssen.

5. Die Aussage in der Zusammenfassung, dass es keine klaren Unterschiede in Bezug auf unerwünschte Wirkungen der verschiedenen Substanzklassen gibt, muss meines Erachtens relativiert werden. Denn die Hauptbotschaft ist, dass unerwünschte Wirkungen häufig gar nicht oder nicht systematisch dokumentiert wurden, so dass sich basierend auf nur wenigen Studien Aussagen machen lassen.

Diese ergeben aber (zusätzlich zu Diabetes und Hypokaliämie, siehe oben) ein klares Bild. Im direkten Vergleich (LIFE-Studie) war die Anzahl der Arzneimittelbezogenen unerwünschten Wirkungen von Atenolol signifikant und relevant höher als von Losartan (ca. 50 %). Und schließlich (dies wird weiter hinten im Bericht auch aufgeführt) reflektieren die Studien genau das Nebenwirkungsprofil bei den einzelnen Substanzklassen, das man aus den Pharmakologie-Textbüchern kennt. Daher sind unerwünschte Wirkungen durchaus, anders als dies die Zusammenfassung suggeriert, ein wichtiger Faktor in der Therapieentscheidung.

Fazit

Der Bericht des IQWiG zur Monotherapie der Hypertonie wird öffentliches Gehör erhalten und die Diskussion in einem sensiblen Bereich stimulieren. Vieles erscheint mir wichtig und sinnvoll, einiges einseitig und unkritisch.

Meines Erachtens ist der Bericht als eine von mehreren Empfehlungen zu verstehen, die nicht in gesetzliche Verordnungen umsetzbar, sondern im Sinne einer ärztlichen Leitlinie zu verstehen sind.

Letztlich bleibt die Entscheidung für das eine oder andere Medikament die Entscheidung des Arztes, die nur individuell anhand des jeweiligen Patienten zu treffen ist. Dabei müssen neben den entscheidenden Erwägungen bei Begleiterkrankungen auch wirtschaftliche Aspekte Beachtung finden, weil das Budget naturgemäß limitiert ist. In einer Situation, in der man für einen Euro pro Tag einen Patienten mit Eprosartan oder sechs Patienten mit Ramipril mit statistisch gleicher Effektivität behandeln kann, braucht man sehr gute Argumente, um sich für das teurere Präparat zu entscheiden.

Dabei sollte zur Ehre der deutschen Ärzteschaft gesagt werden, dass dies in den letzten Jahren offensichtlich bereits zum großen Teil umgesetzt worden ist, denn Ramipril ist mit >1000 Millionen Tagesdosen das am häufigsten verordnete Antihypertensivum und macht alleine fast das Doppelte der gesamten Verordnungen im AT1-Rezeptorantagonisten-Bereich aus. Es ist auch zu bemerken, dass sich das Preisniveau der Antihypertensiva aktuell (2005), mit

Ausnahme der immer noch besonders teuren AT1-Rezeptorantagonisten (0,54-1,00 Euro) und relativ teuren Betablocker (~ 0,35 - 0,65 Euro), soweit angenähert hat und weiter annähern wird, dass der Diskussion die Grundlage für einen verschärften Ton zunehmend entzogen wird. Auch hat die aufgeregte Diskussion um die Wertigkeit der Diuretika in der Monotherapie einen teils akademischen Charakter wenn man bedenkt, dass die meisten Patienten mindestens zwei Antihypertensiva brauchen, um den Zielwert zu erreichen, was in der Regel Diuretika einschließt.

Kontakt:

Prof. Dr. Thomas Eschenhagen
Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf
Institut für Pharmakologie
Martinistr. 52
20251 Hamburg
Tel.: 040 / 42803 - 2180
Fax: 040 / 42803 - 4876
E-Mail: t.eschenhagen@uke.uni-hamburg.de