

## IQWIG-Vorbericht: Diuretika sind die besten Antihypertensiva

# Wie geht es weiter in der Hochdrucktherapie?

Das IQWIG hat eine Nutzenbewertung von Blutdrucksenkern in der Anfangstherapie der Hypertonie vorgenommen. Fazit: Die ältesten Mittel, die Diuretika, sind nicht nur am besten untersucht, sie bieten auch den größten Nutzen. Welche Konsequenzen sollten jetzt gezogen werden? Die MMW fragte nach – beim IQWIG-Leiter Prof. Peter Sawicki, beim Hochdruck-Experten Prof. Manfred Anlauf und beim Vorstand der Hochdruckliga, Prof. Hermann Haller.

## „Es geht nicht darum Geld zu sparen, sondern deutlich mehr Geld auszugeben“

**MMW:** Das IQWIG arbeitet mit an der Aufgabe, die GKV bezahlbar zu halten. Kritiker werfen dem Institut vor, dass es sehr strenge Kriterien bei der Selektion der Studien anlegt. Sie haben nur 16 Studien in Ihre Nutzenbewertung der Anfangstherapie mit Blutdrucksenkern einbezogen. Gibt es wirklich so wenige?

**Sawicki:** Eine Aufgabe des IQWIG, „die GKV bezahlbar zu erhalten“, gibt es nicht. Auch bei dem Hypertonievorbericht haben wir keine Kostenbewertungen gemacht. Es geht vielmehr um die bestmögliche Therapie für Hochdruckpatienten, unabhängig von Kosten. Im internationalen Vergleich wird gerade in Deutschland die Hochdrucktherapie stark vernachlässigt, von 100 Patienten mit Hypertonie sind nach Daten des Robert Koch-Instituts gerade mal acht adäquat behandelt. Das ist eine enorme Unterversorgung. Hier geht es nicht darum, Geld zu sparen, sondern darum, deutlich mehr Geld auszugeben – und zwar so, dass die Patienten davon den größten Nutzen haben. Die Studienkriterien entsprechen dem methodischen Vorgehen anderer internationaler Gremien und Institute. Die Auswahl der Studien ist auf das Ziel des fairen Ver-

gleichs unterschiedlicher antihypertensiver Wirkstoffgruppen gerichtet. Es wurden nur Studien mit mindestens 500 Patienten und mindestens zwei Beobachtungsjahren eingeschlossen, weil nicht zu erwarten ist, dass kürzere oder kleinere Studien relevante Ergebnisse zur therapiebedingten Reduktion von Bluthochdruckfolgen liefern. Wir haben alle Studien, die diesen Kriterien entsprachen, eingeschlossen. Es fehlen aber vor allem aussagekräftige Studien zu Sartanen.

**MMW:** Werden Diuretika in der Anfangstherapie der essenziellen Hypertonie zu selten und Sartane zu häufig eingesetzt?

**Sawicki:** Ja.

**MMW:** Diuretika haben ein diabetogenes Potenzial. Dennoch vertreten Sie die Ansicht, dass gerade Diabetiker mit Bluthochdruck von Diuretika profitieren. Wird die Nebenwirkung Diabetes überschätzt?

**Sawicki:** Eine gute Blutdruckeinstellung bei Diabetikern ist enorm wichtig, wobei häufig eine Kombinationstherapie erforderlich ist. Dies gelingt ohne Diuretika schlecht. Darüber hinaus reduzieren Diuretika die Hauptbedrohung dieser Patienten – die zerebrale und kardiale Morbidität und Mor-

talität – besser als andere Antihypertensiva. Leider wurden aber die Diuretika sehr lange bei Diabetes nahezu als kontraindiziert verteuert. Dies hat womöglich zu der schlechten Versorgung von Patienten mit Bluthochdruck und Diabetes beigetragen. Die Blutzuckersteigerung unter Thiaziden liegt im Mittel bei weniger als 10 mg/dl. Dieser kann man durch eine niedrige Dosis und durch gleichzeitige Verwendung von Kalium sparenden Substanzen (z. B. Triamteren oder Amilorid) vorbeugen. Nur in wenigen Fällen muss aufgrund einer Hypokaliämie das Diuretikum wieder abgesetzt werden; dann ist der Blutzuckeranstieg voll reversibel.

**MMW:** Es gibt Studien, die einen Compliance-Vorteil für ACE-Hemmer und Sartan aufzeigen. Ist nicht zu fürchten, dass sich die Blutdruckbehandlung bei einer Diuretika-First-Politik verschlechtert?

**Sawicki:** Im Gegenteil. Durch eine häufigere und vorrangige Verwendung der Diuretika werden sich die Ergebnisse der antihypertensiven Behandlung verbessern. Diuretika sind in der Regel sehr gut verträglich und müssen nur einmal pro Tag eingenommen werden. Ihre Unterlegenheit gegenüber anderen Antihypertensiva bezüglich der Einnahmetreue ist nicht belegt.

**MMW:** Eine große Studie, die Diuretika im Vorteil sieht, ist ALLHAT. Viele Experten kritisieren methodische Mängel, z. B. dass viele Patienten Farbige waren, die auf ACE-Hemmer schlecht ansprechen.

**Sawicki:** ALLHAT ist eine der methodisch am besten durchgeführten Untersuchungen bei Bluthochdruck. Sie wurde auch getrennt bei „Schwarzen“ und „Nicht-schwarzen“ ausgewertet. Der Vorteil der Diuretika zeigte sich auch bei „weißen“ Hypertonikern. Zum Beispiel war das Diuretikum bei „Weißen“ bezüglich kardiovaskulärer Komplikationen und der Häufigkeit der Herzinsuffizienz dem ACE-Hemmer überlegen. Im Übrigen haben wir Metaanalysen mit und ohne ALLHAT-Daten durchgeführt, die Gesamtaussage des IQWIG-Vorberichtes ändert sich dadurch nicht. ■

„Eine häufigere und vorrangige Verwendung von Diuretika wird die antihypertensive Behandlung verbessern.“

Prof. Dr. med. Peter Sawicki, Leiter des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen



## „Diuretika sind unterbewertet, aber sie generell zu bevorzugen ist nicht angemessen“

**MMW:** Das IQWiG hat nur 16 Studien für die Nutzenbewertung herangezogen. Bleiben bei der engen Auswahl gute Studien außer Acht?

**Anlauf:** Die geringe Zahl ausgewählter Studien folgt aus der Verfahrensordnung des Gemeinsamen Bundesausschusses. In ihr ist festgelegt: „Der Nutzen einer Methode ist durch qualitativ angemessene Unterlagen zu belegen. Dies sollen so weit möglich Unterlagen der Evidenzstufe 1 mit patientenbezogenen Endpunkten (z. B. Mortalität, Morbidität, Lebensqualität) sein.“ Das britische National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) berücksichtigte bei derselben Fragestellung 22 Studien – im Gegensatz zum IQWiG auch placebo-kontrollierte Untersuchungen, z. B. bei isolierter systolischer Hypertonie.

**MMW:** Aus Ihrer Sicht: Sind Diuretika tatsächlich am besten untersucht, und ist ihr Nutzen auch am besten belegt?

**Anlauf:** Ja. Einer der Gründe ist, dass sie unter den Antihypertensiva erster Wahl die ältesten sind. Allein oder zusammen mit Betablockern dienten sie immer wieder als Vergleich bei der Wirksamkeitsprüfung neuer Substanzgruppen. Besonders häufig wurde dabei das lang wirksame Chlorthalidon eingesetzt, selten Hydrochlorothiazid. Die Verordnungen in Deutschland zeigen ein umgekehrtes Bild: Auf 40 HCT-Verordnungen kommt etwa eine von Chlorthalidon.

**MMW:** Werden Diuretika in der unkomplizierten Situation zu selten verordnet?

**Anlauf:** Die wenigen mir hierzu bekannten Daten und die eigene klinische Erfahrung

sprechen für eine Unterbewertung der Diuretika vor allem als Kombinationspartner bei schwerer Hypertonie, aber auch in der Monotherapie älterer Patienten.

**MMW:** Würden Sie eine generelle Diuretika-First-Empfehlung befürworten?

**Anlauf:** Eine generelle Diuretika-First-Line Empfehlung befürworte ich nicht, weil mir nach den im Vorbericht des IQWiG dokumentierten Fakten und unter Berücksichtigung weiterer Studiendaten eine solche Schlussfolgerung nicht angemessen erscheint.

**MMW:** Wie beurteilen Sie die Compliance unter Diuretika?

**Anlauf:** Ältere Patienten, für die Diuretika besonders geeignet sein können, haben unter der Medikation nicht selten Probleme, rasch genug eine Toilette zu finden. Wegen ihrer Stoffwechselwirkungen sind unter Diuretika Laborkontrollen notwendig. Vor allem bei jüngeren Patienten reicht sehr oft eine Monotherapie mit Diuretika für eine ausreichende Blutdrucksenkung nicht aus. All dies kann einer guten Compliance im Wege stehen.

**MMW:** Diuretika können die Blutzuckerwerte erhöhen. Sehr gefährlich, sagen

Befürworter modernerer Blutdrucksenker. Alles nicht so schlimm, steht jetzt im Vorbericht. Wer hat Recht?

**Anlauf:** Nach einer aktuellen Analyse ist das Risiko unter Diuretika, einen Diabetes zu entwickeln, im Vergleich zu Placebo um ca. 30% erhöht. Der aus den spärlichen bisher vorliegenden Langzeituntersuchungen gezogene Schluss, dass die Entwicklung eines Diabetes unter Diuretika das Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen nicht erhöht, gilt möglicherweise nur für Ältere, bei denen diese Risikokomponente von anderen übertroffen wird. Vor allem für jüngere Patienten gilt, dass fehlende Evidenz eines Risikos nicht mit negativer gleichgesetzt werden darf.

**MMW:** Ist eine initiale Monotherapie bei bis zu 50% der Patienten wirklich zeitgemäß? Oder sollte häufiger frühzeitig mit Kombinationen behandelt werden?

**Anlauf:** Bei Patienten mit besonders hohen Blutdruckwerten oder hohem kardiovaskulärem Risiko sowie bei Patienten, denen man den Sinn eines schrittweisen Aufbaus der Langzeittherapie nicht verständlich machen kann, ist eine primäre Kombinationsbehandlung sicher sinnvoll. Bei sehr vielen reicht aber eine Monotherapie, die bei unzureichender Wirkung oder bei Nebenwirkungen gewechselt bzw. ergänzt werden kann.

**MMW:** Welchen Stellenwert haben Sartane in der Hypertonie-Anfangstherapie?

**Anlauf:** Zurzeit sind Sartane vor allem Ersatzpräparate bei Nebenwirkungen unter ACE-Hemmern. Die Gründe sind, dass sie bisher nur bei den Nebenwirkungen den ACE-Hemmern überlegen waren, dass eine für ACE-Hemmer wahrscheinliche Zusatzwirkung bei Arteriosklerose bisher für Sartane nicht belegt wurde und dass sie (noch) deutlich teurer sind als die preiswertesten Vertreter der übrigen Substanzgruppen. ■

„Fehlende Evidenz eines Risikos für kardiovaskuläre Komplikationen durch diuretikainduzierten Diabetes darf nicht mit negativer Evidenz gleichgesetzt werden.“

Prof. Dr. med. Manfred Anlauf, Internist und Nephrologe in Bremerhaven, Mitglied der Arzneimittelkommission



## „Eine individualisierte Therapie darf uns nicht genommen werden“

**MMW:** Nur 8% aller Hochdruckpatienten werden gut behandelt. Wie kann man die Situation verbessern?

**Haller:** *Durch vermehrten Einsatz der Ärzteschaft und indem wir die Einnahmetreue der Medikamente erhöhen. Das hat – wie alle Studien zeigen – im Wesentlichen etwas mit Nebenwirkungen zu tun. Diese Gesichtspunkte – Compliance und Nebenwirkungen – stehen leider nicht im Fokus der vom IQWiG herangezogenen Studien. Deshalb fühlt sich die Hochdruckliga im Kampf um eine bessere therapeutische Versorgung durch den IQWiG-Bericht behindert.*

**MMW:** Warum schneiden Diuretika in den Studien so gut ab, wenn sie zu schlechter Compliance führen?

**Haller:** *Studien spiegeln nicht die therapeutische Realität wider: Patienten werden intensiv betreut, die Medikamente deshalb mit hoher Zuverlässigkeit eingenommen.*

**MMW:** Gibt es genug Evidenz für eine schlechtere Compliance mit Diuretika?

**Haller:** *Ja, das gibt es eindeutig. Aber ich will grundsätzlich klarstellen: Diuretika sind hervorragende blutdrucksenkende Medikamente. Viele meiner Patienten werden mit Diuretika behandelt. In einer Mehrfachtherapie, die die Mehrzahl aller Patienten benötigt, kommt man oft gar nicht ohne sie aus. Bei der Primärtherapie aber sollten Diuretika sehr differenziert von Fall zu Fall eingesetzt werden. Eine Schlussfolgerung, dass Diuretika in der Anfangstherapie vorzuziehen sind, wäre kon-*

*traproduktiv für die Bemühungen um eine bessere Versorgung von Hypertonikern.*

**MMW:** Wie sollte stattdessen behandelt werden?

**Haller:** *Die Hochdruckliga ist der Meinung, dass der Arzt bei der Wahl des Medikamentes folgende Kriterien in der angegebenen Reihenfolge berücksichtigen soll: Der Blutdruck muss gut gesenkt werden, die Therapie muss gut vertragen werden und die Therapie soll wirtschaftlich sein. Vor*

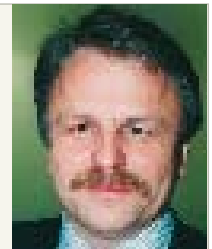
*waren ältere Hypertensiva unterlegen. Die Hochdruckliga ist der Meinung, dass das Kriterienraster zu eng und willkürlich ist und das Ergebnis deshalb nicht adäquat die Studienlage widerspiegelt.*

**MMW:** Ist die Datenlage zu den Sartanen wirklich so schlecht wie geschildert?

**Haller:** *Die Datenlage bezüglich harter Endpunkte ist nicht sehr breit. Aber es gibt viele andere – brauchbare – Sartanstudien, die nicht berücksichtigt worden.*

*„Der Vorbericht verfehlt die Fragestellung des G-BA nach der besten primären Therapie, weil die Compliance und die initiale Kombinationsbehandlung nicht berücksichtigt sind.“*

Prof. Dr. med. Hermann Haller, Direktor der Abt. Nephrologie, Medizinische Hochschule Hannover, Vorstandsvorsitzender der Deutschen Hypertonie Gesellschaft



*allem aber: Man muss den individuellen Patienten berücksichtigen für eine Differenzialtherapie. Nehmen wir das Beispiel Diabetes unter Diuretikatherapie: Wenn ich z. B. einen jüngeren Hypertoniker habe mit Neigung zu Übergewicht, dann ist ein Diuretikum nicht das richtige Medikament.*

**MMW:** Hätte das IQWiG mehr Studien zur Nutzenbewertung heranziehen sollen?

**Haller:** *Das IQWiG analysiert, und dafür gibt es vernünftige Gründe, v. a. harte Endpunkte wie Mortalität und Morbidität. Dazu wendet es sehr rigide Kriterien an. Dabei fallen leider wichtige Studien durch das Raster. Beispiel ASCOT-Studie. Hier*

**MMW:** Braucht man ein Sartan, wenn der Patient den ACE-Hemmer gut verträgt?

**Haller:** *Bei unkomplizierter Hypertonie gibt es zu wenige Vergleichsstudien zwischen ACE-Hemmern und Sartanen. Natürlich spricht nichts dagegen, hier mit einem ACE-Hemmer anzufangen und bei Nebenwirkungen auf Sartane zu wechseln. Die Ärzte können hier durchaus kritischer agieren – Sartane sind keine Allheilmittel. Allerdings muss man bedenken, dass mit jedem Therapiewechsel die Compliance sinken kann. Zudem gibt es Situationen, Patienten mit Nierenerkrankungen oder mit Diabetes, in denen die Daten und die Dosierungsmöglichkeit eindeutig für Sartane sprechen.*

### Der IQWiG-Vorbericht zu Antihypertensiva

- 1 Bezüglich Lebensverlängerung ist kein Antihypertensivum anderen überlegen.
- 2 Diuretika schützen besser vor Herzversagen als ACE-Hemmer und Kalziumantagonisten.
- 3 Diuretika sind besser als ACE-Hemmer in der Schlaganfallprävention und anderen kardiovaskulären Komplikationen.
- 4 Betablocker sind in keinem Punkt anderen Antihypertensiva überlegen, in zwei Studien waren sie Diuretika bzw. Sartanen unterlegen.
- 5 ACE-Hemmer schützen besser vor Herzversagen als Kalziumantagonisten.
- 6 Kalziumantagonisten schützen besser als ACE-Hemmer vor Schlaganfällen und besser als Sartane vor Herzinfarkten.
- 7 Diuretika können, ähnlich wie Betablocker und Kalziumantagonisten, die Blutzuckerwerte erhöhen. Die gesundheitliche Bedeutung dieser Nebenwirkung ist unklar.
- 8 Insgesamt haben Diuretika Vorteile bei der Prävention von Herz-Kreislauf-Ereignissen.

**MMW:** Welchen Stellenwert hat die initiale Kombinationstherapie?

**Haller:** *Das ist eine wichtige Frage. Die Nutzenbeurteilung des IQWiG hebt auf einzelne Medikamente ab in der Vorstellung, dass diese über längere Zeit ausreichen. Aber zum Erreichen des Zielblutdrucks müssen wir mindestens zwei von drei Patienten mit Kombinationen behandeln, und das nicht erst, nachdem wir ein Jahr lang suboptimal mit Monotherapien operiert haben.*

■ Interviews: Dr. med. Dirk Einecke