

Dokumentvorlage, Version vom 20.01.2011

# **Dossier zur Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V**

*Aliskiren/Amlodipin (Rasilamlo<sup>®</sup>)*

Novartis Pharma GmbH

## **Modul 2**

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel,  
zugelassene Anwendungsgebiete

Stand: 11.11.2011

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>Tabellenverzeichnis</b> .....	<b>2</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b> .....	<b>3</b>
<b>Abkürzungsverzeichnis</b> .....	<b>4</b>
<b>2 Modul 2 – allgemeine Informationen</b> .....	<b>5</b>
2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel .....	5
2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels.....	6
2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete .....	13
2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht.....	13
2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete .....	13
2.2.3 Zulassungsstatus international.....	14
2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2.....	16
2.4 Referenzliste für Modul 2 .....	16

**Tabellenverzeichnis**

	<b>Seite</b>
Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel .....	5
Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel.....	6
Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht .....	13
Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels .....	14
Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international .....	15

## Abbildungsverzeichnis

	<b>Seite</b>
Abbildung 1: Pharmakologische Interventionsmöglichkeiten im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS).....	8

**Abkürzungsverzeichnis**

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
ACE (I)	Angiotensin Converting Enzym (Inhibitor)
ALLHAT	Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial
Ang I bzw. II	Angiotensin I bzw. II
ARB	Angiotensin-Rezeptorblocker
ASCOT-BPLA	Anglo-Scandinavian Cardiac Outcome Trial – Blood Pressure Lowering Arm
AT <sub>1</sub>	Angiotensin I
ATC-Code	Anatomisch-Therapeutisch-Chemischer Code
CAFE	Conduit Artery Function Evaluation
CAMELOT	Comparison of Amlodipine vs. Enalapril to Limit Occurrences of Thrombosis Study
DRI	Direkter Renininhibitor
ESC	European Society for Cardiology
ESH	European Society for Hypertension
HOPE	Heart Outcomes Prevention Evaluation
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
KHK	Koronare Herzkrankheit
Na <sup>+</sup>	Natrium
PRA	Plasmareninaktivität
PREVENT	Prospective Randomized Evaluation of the Vascular Effects of Norvasc Trial
PZN	Pharmazentralnummer
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
SGB	Sozialgesetzbuch
SmPC	Summary of Product Characteristics
SPA100	Aliskiren/Amlodipin

## 2 Modul 2 – allgemeine Informationen

Modul 2 enthält folgende Informationen:

- Allgemeine Angaben über das zu bewertende Arzneimittel (Abschnitt 2.1)
- Beschreibung der Anwendungsgebiete, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen wurde (Abschnitt 2.2); dabei wird zwischen den Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht, und weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebieten unterschieden. Darüber hinaus wird der internationale Zulassungsstatus für das zu bewertende Arzneimittel dargestellt.

Alle in den Abschnitten 2.1 und 2.2 getroffenen Aussagen sind zu begründen. Die Quellen (z. B. Publikationen), die für die Aussagen herangezogen werden, sind in Abschnitt 2.4 (Referenzliste) eindeutig zu benennen. Das Vorgehen zur Identifikation der Quellen ist im Abschnitt 2.3 (Beschreibung der Informationsbeschaffung) darzustellen.

Im Dokument verwendete Abkürzungen sind in das Abkürzungsverzeichnis aufzunehmen. Sofern Sie für Ihre Ausführungen Tabellen oder Abbildungen verwenden, sind diese im Tabellen- bzw. Abbildungsverzeichnis aufzuführen.

### 2.1 Allgemeine Angaben zum Arzneimittel

#### 2.1.1 Administrative Angaben zum Arzneimittel

Geben Sie in Tabelle 2-1 den Namen des Wirkstoffs, den Markennamen und den ATC-Code für das zu bewertende Arzneimittel an.

Tabelle 2-1: Allgemeine Angaben zum zu bewertenden Arzneimittel

<b>Wirkstoff:</b>	<b>Aliskiren (als Hemifumarat)/Amlodipin (als Besilat) (fixe Kombination)</b>
<b>Markenname:</b>	<b>Rasilamlo®</b>
<b>ATC-Code:</b>	<b>C09XA53 für fixe Kombination</b>  Ergänzend: Aliskiren: C09XA02 Amlodipin: C08CA01

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-2 an, welche Pharmazentralnummern (PZN) und welche Zulassungsnummern dem zu bewertenden Arzneimittel zuzuordnen sind, und benennen Sie dabei die zugehörige Wirkstärke und Packungsgröße. Fügen Sie für jede Pharmazentralnummer eine neue Zeile ein.

Tabelle 2-2: Pharmazentralnummern und Zulassungsnummern für das zu bewertende Arzneimittel

Pharmazentralnummer (PZN)	Zulassungsnummer	Wirkstärke	Packungsgröße
7696737	EU/1/11/686/002	150 mg/5 mg	28 Filmtabletten
7696743	EU/1/11/686/006	150 mg/5 mg	98 Filmtabletten
7697263	EU/1/11/686/016	150 mg/10 mg	28 Filmtabletten
7697493	EU/1/11/686/020	150 mg/10 mg	98 Filmtabletten
7697518	EU/1/11/686/030	300 mg/5 mg	28 Filmtabletten
7697524	EU/1/11/686/034	300 mg/5 mg	98 Filmtabletten
7697553	EU/1/11/686/044	300 mg/10 mg	28 Filmtabletten
7697576	EU/1/11/686/048	300 mg/10 mg	98 Filmtabletten

### 2.1.2 Angaben zum Wirkmechanismus des Arzneimittels

*Beschreiben Sie den Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

**Aliskiren** ist ein oral wirksamer, nicht peptidischer, potenter und selektiver direkter Renin-inhibitor (DRI) (1). Rasilez<sup>®</sup> (Aliskiren) ist weltweit der erste zugelassene DRI und repräsentiert die erste neue Substanzklasse zur Behandlung des Bluthochdrucks seit mehr als 10 Jahren. Das Anwendungsgebiet von Rasilez ist Behandlung der essenziellen Hypertonie; die Substanz kann entweder allein oder in Kombination mit anderen Antihypertensiva angewendet werden (1).

Das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS), ein Regelkreislauf verschiedener Hormone und Enzyme, reguliert im Wesentlichen den Salz- und Wasserhaushalt und stellt eines der wichtigsten blutdruckregulierenden Systeme des Körpers dar (2). Die Aktivierung des Reninsystems ist Folge der Reninfreisetzung aus endokrinen Anteilen des Nierengewebes, dem sogenannten juxtaglomerulären Apparat. Renin als Proteinase katalysiert die Spaltung des in der Leber gebildeten Eiweiß Angiotensinogen in das Dekapeptid Angiotensin I. Angiotensin I (AT<sub>1</sub>) ist selbst inaktiv, wird jedoch durch das in der Lunge gebildete Angiotensin-Converting-Enzym (ACE) gespalten und in das biologisch aktive Oktapeptid Angiotensin II umgewandelt. Angiotensin II wirkt unter anderem vasokonstriktiv; es bindet an die AT<sub>1</sub>-Rezeptoren glatter Muskelzellen in den peripheren Blutgefäßen und führt zu

Vasokonstriktion, erhöhtem peripheren Gefäßwiderstand und Blutdruckanstieg (2). Die Aktivierung von AT<sub>1</sub>-Rezeptoren durch Angiotensin II stimuliert die Freisetzung des Mineralkortikoids Aldosteron aus der Nebennierenrinde. Dieses Hormon fördert die Na<sup>+</sup>- und Wasserretention entlang des Nephrons, was zu einer Erhöhung des Blutvolumens und zu einem weiteren Blutdruckanstieg führt. Eine dauerhafte Erhöhung des Blutdrucks führt zu Schädigungen in verschiedenen Endorganen (Herz, Gehirn, Nieren, Augen etc.). Neben dem systemischen (renalen) RAAS enthalten eine Reihe anderer Organe (Herz, Blutgefäße, Gehirn) ebenfalls die Enzyme der Renin-Angiotensin-Kaskade. Somit ist dieses System auch an lokalen (gewebeständigen) Regulationen beteiligt (3).

Durch die selektive Hemmung des Enzyms Renin kontrolliert Aliskiren das RAAS direkt am Aktivierungspunkt (4). Dadurch wird die Umwandlung von Angiotensinogen in Angiotensin I blockiert und die Angiotensin I- und Angiotensin II-Spiegel gesenkt (siehe Abbildung 1). Dies unterscheidet Aliskiren von anderen Interventionen in das RAAS. Beispielsweise kann trotz Therapie mit ACE-Hemmern Angiotensin II über nicht-ACE-vermittelte Mechanismen gebildet werden, was möglicherweise das „Escape-Phänomen“ bei langfristiger ACE-Hemmer-Einnahme bedingt (5;6).



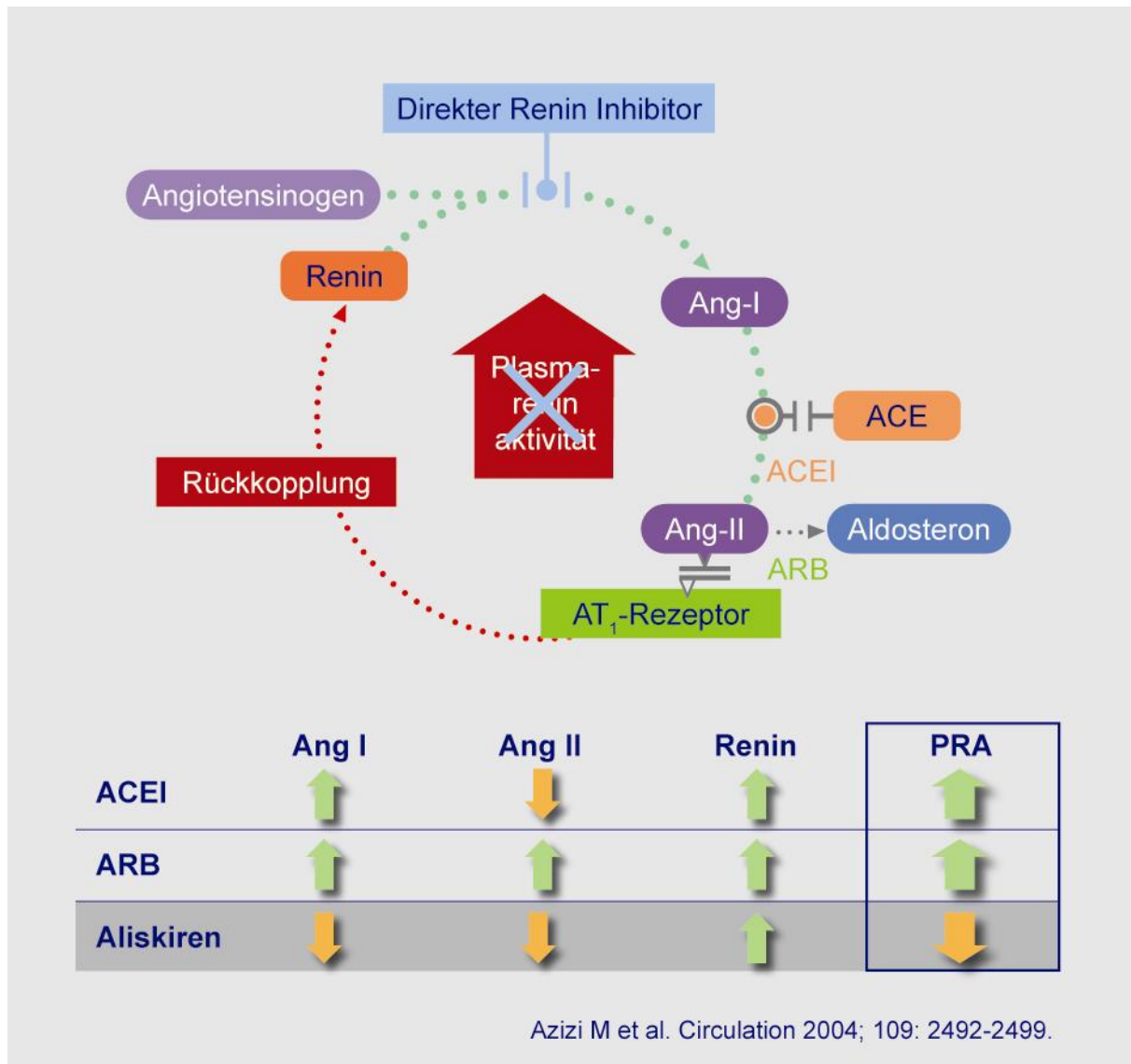


Abbildung 1: Pharmakologische Interventionsmöglichkeiten im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)

Quelle: Grafische Darstellung folgt Azizi et al. (7)

Die Plasma-Renin-Aktivität (PRA) ist ein Maß für die Aktivität des Renin-Systems und gibt die Kapazität (Enzymaktivität) des zirkulierenden Renins zur Bildung von Angiotensin I an. Erhöhte PRA-Werte korrelierten in mehreren Untersuchungen mit einem gesteigerten kardiovaskulären Risiko sowohl bei hypertensiven als auch normotensiven Patienten (8;9). Beispielsweise war in der Intermountain Heart Study bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit (KHK) und normaler linksventrikulärer Funktion bei Nachweis einer erhöhten PRA das Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse bzw. kardiovaskulären Tod binnen 3 Jahren fast verdoppelt (10). In der Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) Studie war über eine Beobachtungsdauer von 4,5 Jahren in dem Quintil (Fünftel) mit den

höchsten PRA-Werten verglichen mit dem Quintil mit den niedrigsten PRA-Werten das Risiko der Patienten für ein größeres vaskuläres Ereignis um 38 % erhöht (Hazard Ratio 1,38; 95 %-Konfidenzintervall 1,03-1,86;  $p=0,03$ ), und das Risiko für kardiovaskulären Tod sogar um 89 % erhöht (11).

Während andere RAAS-Hemmer (ACE-Hemmer und  $AT_1$ -Rezeptorantagonisten) einen kompensatorischen Anstieg der PRA verursachen, nimmt diese unter Aliskiren um etwa 50-80 % ab (12;13). Bei der Kombination von Aliskiren mit anderen Antihypertensiva (Ramipril, Hydrochlorothiazid, Valsartan, Amlodipin) wurde eine Abnahme in einer ähnlichen Größenordnung gefunden; somit überkompensiert die Substanz den durch andere Antihypertensiva induzierten PRA-Anstieg (12;14;15). Ein komplett supprimiertes RAAS mit niedriger PRA plus niedriger Werte für Angiotensin I und Angiotensin II wird ausschließlich durch Aliskiren und dessen Kombinationen erreicht (12).

Im Hinblick auf das beträchtliche kardiovaskuläre Residualrisiko antihypertensiv behandelter Patienten auch bei suffizienter Blutdrucksenkung – insbesondere bei Vorliegen von Diabetes mellitus oder KHK (16) – ist dieser Aspekt von besonderer Bedeutung.

Die mittlere Halbwertszeit von Aliskiren beträgt etwa 40 Stunden (1). Bei einmal täglicher Anwendung ist der therapeutische Effekt über das gesamte Dosierungsintervall mit großer Reserve gewährleistet. Unter Aliskiren 300 mg wird nach einer einzelnen vergessenen Dosis während der ambulanten Blutdruckmessung über 24 Stunden die Blutdrucksenkung besser beibehalten als unter Irbesartan 300 mg oder Ramipril 10 mg (17). Unter Aliskiren wirken sich Einnahmefehler weniger stark aus (auch bezeichnet als höherer „forgiveness factor“), wie eine Modellrechnung von Burnier et al. zeigte: unter Irbesartan 300 mg und Ramipril 10 mg bewirkte eine Abnahme der Adhärenz von 90 % auf 60 % einen Anstieg des systolischen Blutdrucks um 2,5 mmHg bzw. 2,2 mmHg, unter Aliskiren hingegen nur um 1,0 mmHg (18). Bei Anwendung des Framingham-Risikoscores sind deshalb 7,5 bzw. 6,7 kardiovaskuläre Ereignisse pro 1.000 Patienten unter Irbesartan bzw. Ramipril zu erwarten, verglichen mit nur 3 Ereignissen bei Aliskiren-behandelten Patienten (18). Die organprotektive Wirkung von Aliskiren wird derzeit im „Aspire Higher“-Programm untersucht, das über 35.000 Patienten in 14 Studien umfasst.

**Amlodipin** ist ein Calciumantagonist (Dihydropyridin-Derivat), der den Einstrom von Calciumionen über spannungsabhängige L-Typ-Kanäle in die kardialen und vaskulären Muskelzellen hemmt. Der Mechanismus der antihypertensiven Wirkung beruht auf dem direkten relaxierenden Effekt auf die glatte Gefäßmuskulatur (19;20). Amlodipin ist ein potenter Vasodilatator, der so eine Verminderung des peripheren Gefäßwiderstands und des Blutdrucks verursacht.

Die Elimination von Amlodipin erfolgt biphasisch mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von ca. 30 bis 50 Stunden, weshalb mit einer einmal täglichen Gabe eine konstante Blutdrucksenkung über das gesamte Dosierungsintervall erzielt werden kann (19). Nach einer eintägigen Einnahmepause weist Amlodipin (5-10 mg) aufgrund seiner langen Wirkdauer noch 95 % der ursprünglichen Wirkung auf den systolischen Blutdruck auf (21;22). Die Blut-

drucksenkung nach einer ausgelassenen Einnahme (missed dose) wird unter Amlodipin besser beibehalten als unter Enalapril (23), Diltiazem (24), oder Nifedipin retard (25). Nach zwei ausgelassenen Dosen wird unter Amlodipin die Blutdrucksenkung in einem höheren Maß gewährleistet als unter Losartan (26) oder Felodipin (21). Deshalb kann Amlodipin gelegentlich vergessene Dosen kompensieren („forgiving drug“) (22).

Zahlreiche Endpunktstudien belegen, dass die Behandlung mit Amlodipin mit einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos einhergeht (PREVENT (27), CAMELOT (28), ASCOT-BPLA/CAFE (29;30), ALLHAT (31)).

Die kombinierte Anwendung von **Aliskiren und Amlodipin** senkt den arteriellen Blutdruck über die Beeinflussung zweier komplementärer und effizienter Regelungssysteme (RAAS und Calciumeinstrom in glatte Gefäßmuskelzellen). Außerdem können unerwünschte Effekte durch die Kombination vermieden werden. Beispielsweise kann unter der Kombination beider Substanzen die Inzidenz peripherer Ödeme gegenüber der Amlodipin-Monotherapie gesenkt werden (32).

Beide Wirkstoffe haben eine lange Wirkdauer (12;33). Die terminale Eliminationshalbwertszeit von Amlodipin beträgt ca. 30–50 Stunden (19), die mittlere Halbwertszeit von Aliskiren ca. 40 Stunden (1). Bei dauerhafter einmal täglicher Anwendung wird die blutdrucksenkende Wirkung beider Substanzen über mindestens 24 Stunden beibehalten. Wie in Modul 4 beschrieben, bewirkt die Kombination aus Aliskiren/Amlodipin eine stärkere Blutdrucksenkung über das gesamte 24-Stunden-Dosierungsintervall als die einzelnen Komponenten (faktorielle Studie SPA100A2305).

Die gleichzeitige Anwendung beider Wirkstoffe bietet sich aufgrund ihrer oben beschriebenen, sich ergänzenden pharmakologischen und weitgehend übereinstimmenden pharmakokinetischen Eigenschaften an. Die **Fixkombination in einer Tablette (Rasilamlo)** führt dabei durch die zu erwartende Verbesserung der Patientencompliance und Therapieadhärenz zu einer zusätzlichen Verbesserung der Behandlung des Bluthochdrucks (34;35).

Die Compliance/Adhärenz und langfristige Fortsetzung der Therapie (Persistenz) sind signifikante Herausforderungen bei der Behandlung von Hypertonikern. Etwa die Hälfte der Patienten vergessen eine einzelne Dosis mindestens einmal monatlich, und 48 % der Patienten legen mindestens einmal jährlich eine „Medikamentenpause“ ein (>78 Stunden ohne Medikation) (36). Einzelne vergessene Dosen können durch eine lange Wirkdauer kompensiert werden, jedoch nicht eine dauerhaft schlechte Compliance/Adhärenz zum Therapieregime. In der klinischen Praxis wird von einer mittleren Einnahmerate von ca. 75 % ausgegangen (22), und 16-50 % der Patienten brechen die Therapie binnen eines Jahres ab. Die Häufigkeit der nicht eingenommenen Antihypertensiva-Dosen ist signifikant und problematisch, da eine schlechte Compliance/Adhärenz einen häufigen Grund für eine unzureichende Blutdruckkontrolle darstellt (37;38). Untersuchungen in der Alltagspraxis zeigten, dass eine schlechte Compliance/Adhärenz bzw. Persistenz nicht nur sehr verbreitet ist, sondern auch mit suboptimaler Blutdrucksenkung und einem erhöhten Risiko für

kardiovaskuläre Erkrankungen wie Herzinfarkt und Schlaganfall einhergeht (39;40). Dies gilt insbesondere auch für Patienten mit KHK, die per se bereits ein hohes kardiovaskuläres Risiko tragen (41). Andererseits kann eine hohe Compliance/Adhärenz in der antihypertensiven Therapie die Outcomes und Prognose der Patienten verbessern (42-44).

Für fixe Kombinationen zur Behandlung der Hypertonie wurde eine verbesserte Compliance/Adhärenz bzw. Persistenz der Patienten gezeigt. Eine systematische Literaturrecherche zu diesem Thema (fixe versus freie Antihypertensiva-Kombinationen mit denselben Wirkstoffen) ergab 15 relevante Studien sowie zwei Meta-Analysen; diese Studien werden in Modul 4 Abschnitt 4.3.2 beschrieben. Vergleichbare positive Effekte in Bezug auf Compliance/Adhärenz bzw. Persistenz sind auch für die fixe Kombination Rasilamlo zu erwarten, die sich unter anderem in einer verbesserten Prognose der Patienten manifestieren sollten.

*Beschreiben Sie, ob und inwieweit sich der Wirkmechanismus des zu bewertenden Arzneimittels vom Wirkmechanismus anderer bereits in Deutschland zugelassener Arzneimittel unterscheidet. Differenzieren Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten, für die das zu bewertende Arzneimittel zugelassen ist. Begründen Sie Ihre Angaben unter Nennung der verwendeten Quellen.*

Der Wirkmechanismus von *Aliskiren* unterscheidet sich von allen anderen in Deutschland zugelassenen Wirkstoffen zur Blutdrucksenkung (1):

- Durch direkte Hemmung des Enzyms Renin kontrolliert Aliskiren das RAAS direkt am Aktivierungspunkt und unterscheidet sich hierdurch von allen anderen RAAS-Hemmern.
- Aliskiren unterbindet ebenfalls nicht-ACE-vermittelte Mechanismen zur Bildung von Angiotensinpeptiden sowie das Escape-Phänomen bei langfristiger ACE-Hemmer-Therapie.
- Unter Aliskiren ist die renale Vasodilatation stärker und länger als unter ACE-Hemmern und AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten.
- Ausschließlich bei der Behandlung mit Aliskiren und dessen Kombinationen wird eine niedrige PRA sowie niedriges Angiotensin I und II erreicht.
- Im Vergleich zu anderen RAAS-Hemmern wird der blutdrucksenkende Effekt von Aliskiren trotz einer vergessenen Tablette aufgrund der langen Halbwertszeit aufrechterhalten.

Der Wirkmechanismus von *Amlodipin* unterscheidet sich von den Mechanismen anderer Antihypertensiva-Klassen. Er entspricht prinzipiell dem anderer Dihydropyridine (Calciumantagonisten), unterscheidet sich aber in einigen wesentlichen Eigenschaften von ihnen:

Amlodipin hat von den üblicherweise verwendeten Dihydropyridinen die höchste orale Bioverfügbarkeit, die längste effektive Eliminationshalbwertszeit, beeinflusst nicht wesentlich die Herzfrequenz bzw. die atrioventrikuläre Überleitungsgeschwindigkeit und hat keine wesentliche inotrope Wirkung ((45), dort S. 444 Übersicht über gebräuchliche Calciumkanalblocker).

In den im Jahr 2008 publizierten Leitlinien der Deutschen Hochdruckliga zur Therapie der essenziellen Hypertonie wurden fünf Wirkstoffgruppen als Hauptklassen (für Mono- oder eine Kombinationstherapie) zur Einleitung der antihypertensiven Behandlung und zur Dauertherapie eingestuft: Betablocker, Thiaziddiuretika, Calciumantagonisten, ACE-Inhibitoren und AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten (46). Die neue Klasse der direkten Renininhibitoren (Aliskiren) wird im Update der Leitlinien der European Society of Hypertension/European Society of Cardiology (ESH/ESC) 2009 sowohl in Monotherapie als auch in Kombination mit allen anderen Antihypertensiva-Klassen (u. a. Calciumantagonisten) empfohlen (47).

### **Wirkmechanismen anderer zugelassener Arzneimittel**

**Betablocker** hemmen  $\beta$ -Rezeptoren und senken in Abhängigkeit von der Höhe des Sympathikustonus die Frequenz und die Kontraktionskraft des Herzens und die atrioventrikuläre Überleitungsgeschwindigkeit (48).

**Diuretika (Thiazide)** hemmen reversibel die Rückresorption von Natrium und Chlorid im distalen Tubulus der Niere. Sie bewirken primär eine Mehrausscheidung von Elektrolyten und erhöhen sekundär durch das osmotisch gebundene Wasser die Harnausscheidung. Sie reduzieren die extrazelluläre Flüssigkeit und das Plasmavolumen (49;50). Bei hypertensiven Patienten haben Thiazide einen blutdrucksenkenden Effekt, der Mechanismus ist bislang nicht ausreichend geklärt. Diskutiert wird unter anderem, dass die gefäßtonusmindernde Wirkung der Thiazid-Diuretika durch Abnahme der Natriumkonzentration in der Gefäßwand und damit durch eine verringerte Ansprechbarkeit auf Noradrenalin bedingt ist (49).

**ACE-Hemmer (ACE-Inhibitoren)** hemmen hochspezifisch kompetitiv das Angiotensin-I-Converting-Enzym und somit einen Abschnitt des Plasma-RAAS (51). Die Hemmung von ACE führt zu einer niedrigeren Angiotensin-II-Konzentration im Plasma und dies zu verringerter vasopressorischer Aktivität und reduzierter Aldosteron-Sekretion. Letztere ist zwar gering, kann jedoch zu einem leichten Anstieg der Serum-Kaliumkonzentration mit Natrium- und Flüssigkeitsverlust führen. Aus dem Fortfall der negativen Rückkoppelung des Angiotensin II auf die Renin-Sekretion resultiert ein Anstieg der PRA (51).

**AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten** blockieren selektiv im RAAS den AT<sub>1</sub>-Rezeptor (52). Angiotensin II, ein potenter Vasokonstriktor, ist das primär aktive Hormon des RAAS und eine wichtige Determinante der Pathophysiologie der Hypertonie. AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten hemmen alle physiologisch relevanten Wirkungen von Angiotensin II, unabhängig von dessen Herkunft oder vom Weg seiner Entstehung. AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten hemmen nicht ACE (= Kininase II), das Enzym, welches Bradykinin abbaut. Somit kommt es nicht zu einer

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Verstärkung Bradykinin-vermittelter unerwünschter Wirkungen (52). Während der Gabe von AT<sub>1</sub>-Rezeptorantagonisten führt der Wegfall der negativen Rückkopplung von Angiotensin II auf die Reninbildung zum Anstieg der PRA.

## 2.2 Zugelassene Anwendungsgebiete

### 2.2.1 Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-3 die Anwendungsgebiete, auf die sich das vorliegende Dossier bezieht. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an. Sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den verwiesen wird. Fügen Sie für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein, und vergeben Sie eine Kodierung (fortlaufende Bezeichnung von „A“ bis „Z“) [Anmerkung: Diese Kodierung ist für die übrigen Module des Dokuments entsprechend zu verwenden].

Tabelle 2-3: Zugelassene Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht

Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)	Datum der Zulassungserteilung	Kodierung im Dossier <sup>a</sup>
Fachinformation Rasilamlo: Behandlung der essenziellen Hypertonie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit Aliskiren oder Amlodipin allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann. <sup>b</sup>	14. April 2011	A
a: Fortlaufende Angabe „A“ bis „Z“. b: Des Weiteren unter Berücksichtigung des Therapiehinweises für Aliskiren: Für Patienten, bei denen eine Kombinationstherapie aus etablierten Antihypertensiva unter Berücksichtigung von Nebenwirkungen und Kontraindikationen ausgeschöpft ist, könnte Aliskiren eine Therapieoption darstellen.		

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-3 zugrunde gelegten Quellen.

Fachinformation (SmPC) Rasilamlo vom April 2011 (32).

Therapiehinweis vom 17. Dezember 2009 für Aliskiren (53).

### 2.2.2 Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete

Falls es sich um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, benennen Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-4 die weiteren in Deutschland zugelassenen Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels. Geben Sie hierzu den Wortlaut der Fachinformation an; sofern im Abschnitt „Anwendungsgebiete“ der Fachinformation Verweise enthalten sind, führen Sie auch den Wortlaut an, auf den

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

verwiesen wird. Fügen Sie dabei für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, fügen Sie in der ersten Zeile unter „Anwendungsgebiet“ „kein weiteres Anwendungsgebiet“ ein.

Tabelle 2-4: Weitere in Deutschland zugelassene Anwendungsgebiete des zu bewertenden Arzneimittels

<b>Anwendungsgebiet (Wortlaut der Fachinformation inkl. Wortlaut bei Verweisen)</b>	<b>Datum der Zulassungserteilung</b>
Für die Aliskiren/Amlodipin-Kombination: Kein weiteres Anwendungsgebiet	

Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-4 zugrunde gelegten Quellen. Falls es kein weiteres zugelassenes Anwendungsgebiet gibt oder es sich nicht um ein Dossier zu einem neuen Anwendungsgebiet eines bereits zugelassenen Arzneimittels handelt, geben Sie „nicht zutreffend“ an.

Nicht zutreffend.

### 2.2.3 Zulassungsstatus international

Geben Sie in der nachfolgenden Tabelle 2-5 die Ihnen bekannten internationalen Zulassungen für das zu bewertende Arzneimittel an. Unterscheiden Sie dabei zwischen verschiedenen Anwendungsgebieten. Geben Sie für jedes Anwendungsgebiet den Wortlaut aus der jeweiligen Produktinformation in deutscher Sprache an (ggf. als Übersetzung). Falls das jeweilige Anwendungsgebiet mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, ganz oder teilweise identisch ist, dann geben Sie die Kodierung für das betreffende Anwendungsgebiet an (siehe Tabelle 2-3). Fügen Sie für jedes Land und für jedes Anwendungsgebiet eine neue Zeile ein. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie in der ersten Zeile unter „Land“ „nicht zutreffend“ an.

## Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

Tabelle 2-5: Zulassungsstatus international

Land	Zugelassenes Anwendungsgebiet (Wortlaut der Produktinformation, ggf. Übersetzung)	Datum der Zulassungserteilung	Bezug zu Anwendungsgebieten, auf die sich das Dossier bezieht <sup>a</sup>
Argentinien	Behandlung der Hypertonie (siehe Core Data Sheet (54))	07.04.2011	A
Australien	Behandlung der Hypertonie (siehe Core Data Sheet (54))	03.08.2011	A
Brasilien	Behandlung der Hypertonie (siehe Core Data Sheet (54))	20.06.2011	A
Europäische Union	Behandlung der essenziellen Hypertonie bei erwachsenen Patienten, deren Blutdruck mit Aliskiren oder Amlodipin allein nicht ausreichend kontrolliert werden kann	14.04.2011	A
Mexiko	Behandlung der Hypertonie (siehe Core Data Sheet (54))	05.07.2011	A
USA	<p>Tekamlo, eine Kombination von Aliskiren, einem Renin-Inhibitor, und Amlodipin, einem Dihydropyridin-Calciumantagonisten, ist angezeigt zur Behandlung des Bluthochdrucks:</p> <p>Zur Initialtherapie von Patienten, die zur Blutdruckkontrolle voraussichtlich mehrere Arzneimittel benötigen.</p> <p>Bei Patienten, deren Blutdruck mit einer Monotherapie von Aliskiren oder Amlodipin (oder anderen Dihydropyridin-Calciumkanal-Blockern) nicht ausreichend kontrolliert werden kann</p> <p>Nach erfolgter Einstellung des Blutdrucks: Als Ersatz (fixe Kombination) für die frei kombinierten Wirkstoffe.</p>	27.08.2010	A
a: Angabe der Kodierung analog Tabelle 2-3; falls keine Überschneidung mit einem der Anwendungsgebiete, auf die sich das Dossier bezieht, besteht, ist „kein Bezug“ anzugeben.			

*Benennen Sie die den Angaben in Tabelle 2-5 zugrunde gelegten Quellen. Falls es keine weiteren Zulassungen international gibt oder Ihnen solche nicht bekannt sind, geben Sie „nicht zutreffend“ an.*

Fachinformation Tekamlo (Prescribing Information) (55), Fachinformation Rasilamlo (Zulassung EU-weit) (32), Core Data Sheet Rasilamlo (54).



### 2.3 Beschreibung der Informationsbeschaffung für Modul 2

*Erläutern Sie an dieser Stelle das Vorgehen zur Identifikation der im Abschnitt 2.1 und im Abschnitt 2.2 genannten Quellen (Informationsbeschaffung). Sofern erforderlich, können Sie zur Beschreibung der Informationsbeschaffung weitere Quellen benennen.*

Um die wesentlichen für die Therapie der essenziellen Hypertonie verwendeten Wirkstoffgruppen zu identifizieren, wurde auf die frühere Nutzenbewertung des IQWiG „Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essenzieller Hypertonie“ zurückgegriffen (56), die über die Internet-Seite des IQWiG abrufbar ist. Sie beschreibt die 5 genannten Wirkstoffgruppen. Auch die Leitlinien der Deutschen Hochdruckliga (46) sowie die Leitlinien ESH/ESC (57) benennen diese 5 Wirkstoffgruppen.

Die Beschreibung der Wirkmechanismen basiert vorrangig auf den Texten der Fachinformationen von Leitsubstanzen dieser 5 Wirkstoffgruppen, ergänzt um Reviews und ausgewählte Originalartikel aus der hauseigenen Datenbank (siehe Literaturverzeichnis).

Um den internationalen Zulassungsstatus zu beschreiben, wurde die validierte interne globale Datenbank des pharmazeutischen Unternehmers herangezogen.

### 2.4 Referenzliste für Modul 2

*Benennen Sie nachfolgend alle Quellen (z. B. Publikationen), die Sie in den vorhergehenden Abschnitten angegeben haben. Verwenden Sie hierzu einen allgemein gebräuchlichen Zitierstil (z. B. Vancouver oder Harvard).*

- (1) Novartis Pharma GmbH. Rasilez© (Wirkstoff Aliskiren). Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC). Novartis Pharma GmbH, Nuernberg 2011 April
- (2) Cagnoni F, Njwe CA, Zaninelli A, Ricci AR, Daffra D, D'Ospina A, et al. Blocking the RAAS at different levels: an update on the use of the direct renin inhibitors alone and in combination. *Vasc Health Risk Manag* 2010;6:549-59.
- (3) Paul M, Poyan Mehr A, Kreutz R. Physiology of local renin-angiotensin systems. *Physiol Rev* 2006;86(3):747-803.
- (4) Mueller DN, Luft FC. Direct renin inhibition with aliskiren in hypertension and target organ damage. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1(2):221-8.
- (5) Reudelhuber TL. The renin-angiotensin system: peptides and enzymes beyond angiotensin II. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2005;14(2):155-9.

- (6) Stanton A, Jensen C, Nussberger J, O'Brien E. Blood pressure lowering in essential hypertension with an oral renin inhibitor, aliskiren. *Hypertension* 2003;42(6):1137-43.
- (7) Azizi M, Menard J. Combined blockade of the renin-angiotensin system with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II type 1 receptor antagonists. *Circulation* 2004 Jun 1;109(21):2492-9.
- (8) Alderman MH, Ooi WL, Cohen H, Madhavan S, Sealey JE, Laragh JH. Plasma renin activity: a risk factor for myocardial infarction in hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1997;10(1):1-8.
- (9) Masson S, Solomon S, Angelici L, Latini R, Anand IS, Prescott M, et al. Elevated plasma renin activity predicts adverse outcome in chronic heart failure, independently of pharmacologic therapy: data from the Valsartan Heart Failure Trial (Val-HeFT). *J Card Fail* 2010;16(12):964-70.
- (10) Muhlestein JB, May HT, Bair TL, Prescott MF, Horne BD, White R, et al. Relation of elevated plasma renin activity at baseline to cardiac events in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Am J Cardiol* 2010;106(6):764-9.
- (11) Verma S, Gupta M, Holmes DT, Xu L, Teoh H, Gupta S, et al. Plasma renin activity predicts cardiovascular mortality in the Heart Outcomes Prevention Evaluation (HOPE) study. *Eur Heart J* 2011 Sep;32(17):2135-42.
- (12) Duggan ST, Chwieduk CM, Curran MP. Aliskiren: a review of its use as monotherapy and as combination therapy in the management of hypertension. *Drugs* 2010;70(15):2011-49.
- (13) Hirsch AT, Criqui MH, Treat-Jacobson D, Regensteiner JG, Creager MA, Olin JW, et al. Peripheral arterial disease detection, awareness, and treatment in primary care. *JAMA* 2001;286(11):1317-24.
- (14) Widdop RE, Matrougui K, Levy BI, Henrion D. AT2 receptor-mediated relaxation is preserved after long-term AT1 receptor blockade. *Hypertension* 2002;40(4):516-20.
- (15) Taylor AA, Anderson DR, Arora V, Satlin A, Prescott MF. Renin system suppression with the oral direct renin inhibitor aliskiren administered alone or in combination: A pooled analysis of 1,093 patients with hypertension (Abstract 1014-170). *J Am Coll Cardiol* 2007;49(9):370A.
- (16) Zanchetti A. Bottom blood pressure or bottom cardiovascular risk? How far can cardiovascular risk be reduced? *J Hypertens* 2009;27(8):1509-20.
- (17) Palatini P, Jung W, Shylakhto E, Botha J, Bush C, Keefe DL. Maintenance of blood-pressure-lowering effect following a missed dose of aliskiren, irbesartan or ramipril: results of a randomized, double-blind study. *J Hum Hypertens* 2010;24(2):93-103.
- (18) Burnier M, Brede Y, Lowy A. Impact of prolonged antihypertensive duration of action on predicted clinical outcomes in imperfectly adherent patients: comparison of aliskiren, irbesartan and ramipril. *Int J Clin Pract* 2011;65(2):127-33.

- (19) Sandoz Pharmaceuticals GmbH. Amlodipinbesilat-Sandoz. Fachinformation. Sandoz Pharmaceuticals GmbH, Holzkirchen 2008 January
- (20) Weir MR. Calcium channel blockers: their pharmacologic and therapeutic role in hypertension. *Am J Cardiovasc Drugs* 2007;7(Suppl1):5-15.
- (21) Smilde JG. A comparison of amlodipine and felodipine extended release in the treatment of hypertension at steady state and after two missed doses. *Curr Ther Res* 1997;58:141-53.
- (22) Lowy A, Munk VC, Ong SH, Burnier M, Vrijens B, Tousset EP, et al. Effects on blood pressure and cardiovascular risk of variations in patients' adherence to prescribed antihypertensive drugs: role of duration of drug action. *Int J Clin Pract* 2011;65(1):41-53.
- (23) Hernandez-Hernandez R, Armas-Hernandez MJ, Armas-Padilla MC, Carvajal AR, Guerrero-Pajuelo J. The effects of missing a dose of enalapril versus amlodipine on ambulatory blood pressure. *Blood Press Monit* 1996;1(2):121-6.
- (24) Leenen FH, Fourney A, Notman G, Tanner J. Persistence of anti-hypertensive effect after 'missed doses' of calcium antagonist with long (amlodipine) vs short (diltiazem) elimination half-life. *Br J Clin Pharmacol* 1996;41(2):83-8.
- (25) Hernandez RH, Armas-Hernandez MJ, Chourio JA, Armas-Padilla MC, Lopez L, Alvarez M, et al. Comparative effects of amlodipine and nifedipine GITS during treatment and after missing two doses. *Blood Press Monit* 2001;6(1):47-57.
- (26) Ribeiro AB, Mion D, Marin MJ, Majul C, Botero R, Lopez NR, et al. Antihypertensive efficacy of amlodipine and losartan after two 'missed' doses in patients with mild to moderate essential hypertension. *J Int Medical Research* 2007;35:762-72.
- (27) Pitt B, Byington RP, Furberg CD, Hunninghake DB, Mancini GB, Miller ME, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation* 2000;102(13):1503-10.
- (28) Nissen SE, Tuzcu EM, Libby P, Thompson PD, Ghali M, Garza D, et al. Effect of Antihypertensive Agents on Cardiovascular Events in Patients With Coronary Disease and Normal Blood Pressure: The CAMELOT Study: A Randomized Controlled Trial. *JAMA* 2004;292(18):2217-25.
- (29) Dahlof 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.
- (30) Williams B, Lacy PS, Thom SM, Cruickshank K, Stanton A, Collier D, et al. Differential impact of blood pressure-lowering drugs on central aortic pressure and

- clinical outcomes: principal results of the Conduit Artery Function Evaluation (CAFE) study. *Circulation* 2006;113(9):1213-25.
- (31) The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002 Dec 18;288(23):2981-97.
- (32) Novartis Pharma GmbH. Rasilamlo®. Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels/SmPC). Novartis Pharma GmbH, Nuernberg 2011 April
- (33) Haria M, Wagstaff AJ. Amlodipine. A reappraisal of its pharmacological properties and therapeutic use in cardiovascular disease. *Drugs* 1995;50(3):560-86.
- (34) Bangalore S, Kamalakkannan G, Parkar S, Messerli FH. Fixed-dose combinations improve medication compliance: a meta-analysis. *Am J Med* 2007;120(8):713-9.
- (35) Gupta AK, Arshad S, Poulter NR. Compliance, safety, and effectiveness of fixed-dose combinations of antihypertensive agents: a meta-analysis. *Hypertension* 2010;55(2):399-407.
- (36) Vrijens B, Vincze G, Kristanto P, Urquhart J, Burnier M. Adherence to prescribed antihypertensive drug treatments: longitudinal study of electronically compiled dosing histories. *BMJ* 2008 May 17;336(7653):1114-7.
- (37) Degli EL, Valpiani G. Pharmacoeconomic burden of undertreating hypertension. *Pharmacoeconomics* 2004;22(14):907-28.
- (38) Bramley TJ, Gerbino PP, Nightengale BS, Frech-Tamas F. Relationship of blood pressure control to adherence with antihypertensive monotherapy in 13 managed care organizations. *J Manag Care Pharm* 2006;12(3):239-45.
- (39) Breekveldt-Postma NS, Penning-van Beest FJ, Siiskonen SJ, Falvey H, Vincze G, Klungel OH, et al. The effect of discontinuation of antihypertensives on the risk of acute myocardial infarction and stroke. *Curr Med Res Opin* 2008;24(1):121-7.
- (40) Halpern MT, Vincze G, Stewart WF, Khan ZM. Compliance with hypertension therapy and long-term cardiovascular outcomes. Oral Presentation at the 16. Annual Meeting of the European Society of Hypertension (ESH). Madrid, Spain: June 12-15 2006.
- (41) Perreault S, Dragomir A, Roy L, White M, Blais L, Lalonde L, et al. Adherence level of antihypertensive agents in coronary artery disease. *Br J Clin Pharmacol* 2010;69(1):74-84.
- (42) Dragomir A, Cote R, Roy L, Blais L, Lalonde L, Berard A, et al. Impact of adherence to antihypertensive agents on clinical outcomes and hospitalization costs. *Med Care* 2010;48(5):418-25.

---

Allgemeine Angaben zum Arzneimittel, zugelassene Anwendungsgebiete

- (43) Kettani FZ, Dragomir A, Cote R, Roy L, Berard A, Blais L, et al. Impact of a better adherence to antihypertensive agents on cerebrovascular disease for primary prevention. *Stroke* 2009;40(1):213-20.
- (44) Perreault S, Dragomir A, White M, Lalonde L, Blais L, Berard A. Better adherence to antihypertensive agents and risk reduction of chronic heart failure. *J Intern Med* 2009;266(2):207-18.
- (45) Schuetz W, Eschenhagen T. Pharmakologie des kardiovaskulären Systems – das Herz. In: Aktories K, Foerstermann U, Hofmann F, Starke K, editors. *Allgemeine und Spezielle Pharmakologie und Toxikologie*. 10. ueberarbeitete Auflage 2009 ed. Muenchen: Elsevier GmbH; 2009.
- (46) Deutsche Hochdruckliga. Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie. Heidelberg, 2008. [last updated 2008] Available from: [http://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/046-001\\_S2\\_Behandlung\\_der\\_arteriellen\\_Hypertonie\\_06-2008\\_06-2013.pdf](http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/046-001_S2_Behandlung_der_arteriellen_Hypertonie_06-2008_06-2013.pdf). (aufgerufen am 04.05.2011).
- (47) Mancia G, Laurent S, Agabiti-Rosei E, Ambrosioni E, Burnier M, Caulfield MJ, et al. Reappraisal of European guidelines on hypertension management: a European Society of Hypertension Task Force document. *Blood Press* 2009;18(6):308-47.
- (48) Sandoz Pharmaceuticals GmbH. Metoprolol Sandoz Fachinformation. Sandoz Pharmaceuticals GmbH, Holzkirchen 2008 April
- (49) Sandoz Pharmaceuticals GmbH. HCT Sandoz. Fachinformation. Sandoz Pharmaceuticals GmbH, Holzkirchen 2004 March
- (50) Ernst ME, Moser M. Use of diuretics in patients with hypertension. *N Engl J Med* 2009;361(22):2153-64.
- (51) Sandoz Pharmaceuticals GmbH. Captopril Sandoz. Fachinformation. Sandoz Pharmaceuticals GmbH, Holzkirchen 2010 June
- (52) MSD Chibropharm GmbH. Lorzaar (Wirkstoff Losartan). Fachinformation (Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, SmPC). MSD Chibropharm GmbH, Haar 2005 March
- (53) Bundesministerium fuer Gesundheit. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses ueber die Aenderung der Arzneimittel-Richtlinie (AM-RL) in Anlage IV [1440 A] : Therapiehinweis zu Aliskiren, vom 17. Dezember 2009. Quelle: Bundesanzeiger Nr. 56 (S. 1326) vom 14.4.2010. [last updated 2010] Available from: [http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1046/2009-12-17-AMR4-Aliskiren\\_BAnz.pdf](http://www.g-ba.de/downloads/39-261-1046/2009-12-17-AMR4-Aliskiren_BAnz.pdf). (aufgerufen am 30. März 2011).
- (54) Novartis. RASILAMLO Core Data Sheet Version 1.4. 2011 Jul 5.
- (55) Novartis Pharmaceuticals Corporation. Tekamlo. Fachinformation. Novartis Pharmaceuticals Corporation, East Hanover, New Jersey 2011 March

- (56) IQWiG. Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie (A05-09). Abschlussbericht vom 15.07.2009. [last updated 2009] Available from: [https://www.iqwig.de/download/A05-09\\_Abschlussbericht\\_Antihypertensive\\_Wirkstoffgruppen\\_als\\_Therapie\\_der\\_ersten\\_Wahl.pdf](https://www.iqwig.de/download/A05-09_Abschlussbericht_Antihypertensive_Wirkstoffgruppen_als_Therapie_der_ersten_Wahl.pdf). (aufgerufen am 31.01.2011).
- (57) Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G, 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). Eur Heart J 2007;28(12):1462-536.