

Diabetesneuentstehung unter anti-hypertensiver Therapie

Christine Grimm, Juliane Köberlein, Waldemar Wiosna, Jutta Kresimon,
Peter Kiencke, Reinhard Rychlik



**Schriftenreihe
Health Technology Assessment (HTA)
In der Bundesrepublik Deutschland**

Diabetesneuentstehung unter antihypertensiver Therapie

**Christine Grimm¹, Juliane Köberlein¹, Waldemar Wiosna², Jutta Kresimon²,
Peter Kiencke¹, Reinhard Rychlik¹**

¹ Institut für Empirische Gesundheitsökonomie, Burscheid

² Research & Public Relations, Burscheid

Wir bitten um Beachtung

Dieser HTA-Bericht ist publiziert in der DAHTA-Datenbank des DIMDI (www.dimdi.de – HTA) und in der elektronischen Zeitschrift GMS Health Technology Assessment (www.egms.de).

Die HTA-Berichte des DIMDI durchlaufen ein unabhängiges, grundsätzlich anonymisiertes Gutachterverfahren. Potentielle Interessenkonflikte bezüglich der HTA-Berichte werden dem DIMDI von den Autoren und den Gutachtern offengelegt. Die Literaturoauswahl erfolgt nach den Kriterien der evidenzbasierten Medizin. Die durchgeführte Literaturrecherche erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Die Verantwortung für den Inhalt des Berichts obliegt den jeweiligen Autoren.

Die Erstellung des vorliegenden HTA-Berichts des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) erfolgte gemäß gesetzlichem Auftrag nach Artikel 19 des GKV-Gesundheitsreformgesetzes 2000. Das Thema stammt aus dem öffentlichen Vorschlagsverfahren beim DIMDI, durch das Kuratorium HTA priorisiert und vom DIMDI beauftragt. Der Bericht wurde mit Mitteln des Bundes finanziert.

Herausgeben vom Deutschen Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI), Köln

Das DIMDI ist ein Institut im Geschäftsbereich des Bundesministeriums für Gesundheit (BMG)

Kontakt

DAHTA
Deutsche Agentur für Health Technology Assessment des
Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information
Waisenhausgasse 36-38a
50676 Köln

Tel: +49 221 4724-525

Fax: +49 2214724-340

E-Mail: dahta@dimdi.de

www.dimdi.de

Schriftenreihe Health Technology Assessment, Bd. 99

ISSN: 1864-9645

1. Auflage 2010

DOI: 10.3205/hta000081L

URN: urn:nbn:de:0183-hta000081L4

© DIMDI, Köln 2010. Alle Rechte vorbehalten.

Inhaltsverzeichnis

Verzeichnisse	V
Tabellenverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VI
Glossar	IX
Zusammenfassung	1
Abstract	3
Kurzfassung	5
Gesundheitspolitischer Hintergrund	5
Wissenschaftlicher Hintergrund	5
Forschungsfragen	6
Methodik	6
Ergebnisse	6
Diskussion	7
Schlussfolgerung/Empfehlungen	8
Summary	9
Health political background	9
Scientific background	9
Research questions	9
Methods	10
Results	10
Discussion	11
Conclusions/recommendations	12
Hauptdokument	13
1 Gesundheitspolitischer Hintergrund	13
2 Wissenschaftlicher Hintergrund	14
2.1 Hypertonie – Definition und Klassifikation.....	14
2.2 Ätiologie.....	15
2.3 Epidemiologie.....	16
2.4 Behandlung der Hypertonie	16
2.4.1 Ziel der Behandlung.....	16
2.4.2 Beginn der antihypertensiven Therapie	17
2.4.3 Medikamentöse antihypertensive Therapie	17
3 Forschungsfragen	19
3.1 Klinische Fragestellungen	19
3.2 Ökonomische Fragestellungen	19
3.3 Ethische, juristische und soziale Fragestellungen	19
4 Methodik	20
4.1 Methodik der Literatursuche	20
4.1.1 Systematische Datenbankrecherche	20
4.1.2 Handrecherche	20
4.2 Methodik der Bewertung	20
4.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien (Erstselektion)	20
4.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien (Zweitselektion)	21
4.2.3 Kriterien zur Bewertung der nach Zweitselektion verbliebenen Literatur	21

5	Ergebnisse	23
5.1	Quantitative Ergebnisse der Recherche	23
5.2	Qualitative Ergebnisse	25
5.2.1	Eingeschlossene medizinische Publikationen	25
5.2.1.1	Überblick der Ergebnisse.....	26
5.2.1.2	Inhalt der Literatur, Bewertung und Beurteilung.....	30
5.2.1.3	Nicht-berücksichtigte Literatur – medizinischer Teil	75
5.2.2	Eingeschlossene ökonomische Publikationen.....	76
5.2.2.1	Nicht-berücksichtigte Literatur – ökonomischer Teil.....	80
5.2.3	Eingeschlossene ethische, soziale und juristische Publikationen	80
6	Beantwortung der Forschungsfragen mit Diskussion	81
6.1	Klinische Fragestellungen	81
6.2	Ökonomische Fragestellungen	84
6.3	Ethische, soziale und juristische Aspekte	87
7	Schlussfolgerung/Empfehlung	89
8	Literaturverzeichnis	90
9	Anhang	94
9.1	Suchbegriffe	94
9.2	Datenbanken.....	95
9.3	Suchstrategie	100
9.4	Checklisten.....	108
	Checkliste Metaanalysen und systematische Reviews	108
	Checkliste randomisierte kontrollierte Studien (RCT).....	109
	Checkliste zur Beurteilung methodischen Qualität von gesundheitsökonomischen Verfahren	110
	Checkliste zur Beurteilung der methodischen Qualität von Beobachtungsstudien	111
9.5	Ausgeschlossene Literatur.....	113
9.5.1	Medizin.....	113
9.5.2	Ökonomie.....	131

Verzeichnisse

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition und Klassifikation der Hypertonie (mmHg)	14
Tabelle 2: Klassifikation in Abhängigkeit des kardiovaskulären Gesamtrisikos	14
Tabelle 3: Ursachen der Hypertonie	15
Tabelle 4: Prävalenz der Hypertonie im internationalen Vergleich (Frauen und Männer zwischen 35 bis 64 Jahren, altersadjustiert).....	16
Tabelle 5: Hierarchie der wissenschaftlichen Evidenz	22
Tabelle 6: Charakteristika der ausgewählten medizinischen Publikationen (alphabetisch geordnet)	25
Tabelle 7: Ergebnisse der Studien (geordnet nach Interventionsgruppen)	28
Tabelle 8: Tabellarische Zusammenfassung von Abuissa et al.	30
Tabelle 9: Tabellarische Zusammenfassung von Bangalore et al.	32
Tabelle 10: Tabellarische Zusammenfassung von Düsing et al.	33
Tabelle 11: Tabellarische Zusammenfassung von Elliott et al.	35
Tabelle 12: Tabellarische Zusammenfassung Gillespie et al.	37
Tabelle 13: Tabellarische Zusammenfassung von Kuti et al.	38
Tabelle 14: Tabellarische Zusammenfassung von Mason et al.	39
Tabelle 15: Tabellarische Darstellung von Zillich et al.	41
Tabelle 16: Tabellarische Zusammenfassung von Pepine et al.	42
Tabelle 17: Tabellarische Zusammenfassung von Berglund et al.	43
Tabelle 18: Tabellarische Zusammenfassung von Bosch et al.	45
Tabelle 19: Tabellarische Zusammenfassung von Cooper-DeHoff et al.	46
Tabelle 20: Tabellarische Zusammenfassung von Bakris et al.	48
Tabelle 21: Tabellarische Zusammenfassung von Bakris et al.	49
Tabelle 22: Tabellarische Zusammenfassung von Dahlöf et al.	50
Tabelle 23: Tabellarische Zusammenfassung von Julius et al.	52
Tabelle 24: Tabellarische Zusammenfassung von Kjeldsen et al.	53
Tabelle 25: Tabellarische Zusammenfassung von Kostis et al.	54
Tabelle 26: Zusammenfassung von Hansson et al.	56
Tabelle 27: Tabellarische Zusammenfassung von Lindholm et al.	57
Tabelle 28: Tabellarische Zusammenfassung von Lindholm et al.	58
Tabelle 29: Tabellarische Darstellung von Lithell et al.	60
Tabelle 30: Tabellarische Zusammenfassung von Pepine et al.	62
Tabelle 31: Tabellarische Zusammenfassung von Pollare et al.	64
Tabelle 32: Tabellarische Zusammenfassung von Yusuf et al.	65
Tabelle 33: Tabellarische Zusammenfassung Iaccarino et al.	67
Tabelle 34: Tabellarische Zusammenfassung von Almgren et al.	68
Tabelle 35: Tabellarische Zusammenfassung von Brown et al.	69
Tabelle 36: Tabellarische Zusammenfassung von Gress et al.	70
Tabelle 37: Tabellarische Zusammenfassung von Skarfors et al.	72
Tabelle 38: Tabellarische Zusammenfassung von Gurwitz et al.	73
Tabelle 39: Tabellarische Zusammenfassung von Verdecchia et al.	75
Tabelle 40: Publikation von Lindholm et al.	76
Tabelle 41: Tabellarische Zusammenfassung von Lindgren et al.	78
Tabelle 42: Suchbegriffe	94
Tabelle 43: Suchstrategie	100

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Übersicht der ein- und ausgeschlossenen Publikationen24

Abkürzungsverzeichnis

AASK	African American Study of Kidney Disease and Hypertension (Studie)
ACE	Angiotensin-Umwandlungsenzym (Angiotensin converting enzyme)
AHCPR	Agency for Health Care Policy and Research
ALLHAT	The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (Studie)
ALPINE	Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (Studie)
ALT	Alaninaminotransferase
AM	Arzneimittel
AMED	Allied and Complementary medicine Database (Datenbank)
ANBP-2	Second Australian National Blood Pressure Study (Studie)
ARB	Angiotensin-Rezeptorblocker
AR96	Deutsches Ärzteblatt (Datenbank)
ASCOT-BPLA	The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure (Studie)
AST	Aspartataminotransferase
AT1-Antagonisten	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten
AT2-Antagonisten	Angiotensin-II-Rezeptor-Subtyp-2-Antagonisten
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften
AZ72	GLOBAL Health (Datenbank)
BA00	BIOSIS Previews (Datenbank)
BB	Betablocker
BD	Blutdruck
β2AR GLU27	Beta-2-Andrenozeptorgen
β3ARG64-Gen	Beta-3-Andrenozeptorgen
BMI	Body-Mass-Index
BMJ	British Medical Journal
CAD	Koronare Arterienerkrankung (engl.: Coronary Artery Disease)
CAPPP	The Captopril Prevention Project (Studie)
CAS	Calcium-Antagonist-based Strategy
CC00	CCMed-Current Contents Medizin (Datenbank)
CCTR93	Cochrane Register of Controlled Trials (Datenbank)
CDAR94	National Health Service-Centre for Reviews and Dissemination-Database of Abstracts of Reviews of Effects (Datenbank)
CDMR	Cochrane Database of Methodology Reviews (Datenbank)
CDSR93	Cochrane Database of Systematic Reviews (Datenbank)
CHARM	Candesartan in Heart Failure – Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (Studie)
CHD	Koronare Herzkrankheit (engl.: Coronary heart disease)
CODE-2	Cost of Diabetes in Europe Type II (Studie)
CT	Computertomografie
CV72	CAB Abstracts (Datenbank)
D	Diuretika
DAHTA	Deutsche Agentur für Health Technology Assessment
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects (Datenbank)
DBD	Diastolischer Blutdruck
DD83	Derwent Drug File (Datenbank)

Abkürzungsverzeichnis – Fortsetzung

DHL	Deutsche Hochdruckliga e. V.
DIMDI	Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information
DM	Diabetes mellitus
DOI	Digital Objekt Identifier
DREAM	Diabetes REduction Approaches with ramiril and rosiglitazone Medications (Studie)
ECHO	Echokardiogramm
ED93	ETHMED - Ethik in der Medizin (Datenbank)
EKG	Elektrokardiogramm
EM00	EMBASE - Excerpta Medica Database (Datenbank)
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
EWPHE	European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly (Studie)
F	Frauen
FDA	Food and Drug Administration
FEVER	Felodipine Event Reduction Study (Studie)
GA03	GMS - German medical science (Datenbank)
GKV	Gesetzliche Krankenversicherung
GTT	Glukosetoleranztest
HAPPHY	Heart Attack Primary Prevention in Hypertension (Studie)
HCT	Hydrochlorothiazid
HDL	High Density Lipoprotein
HIV	Human Immunodeficiency Virus
HOPE	Heart Outcomes Prevention Study (Studie)
HR	Hazard ratio
HTA	Health Technology Assessment
HTCZ	Hydrochlorothiazid
HTML	Hypertext Markup Language
IA70	International Pharmaceutical Abstracts (Datenbank)
ICD	International Classification of Diseases
ICER	Inkrementelles Kosten-Effektivitätsverhältnis (engl.: Incremental cost effectiveness ratio)
i. E.	Internationale Einheit
IN00	Social SciSearch (Datenbank u.a. der Sozial- und Geisteswissenschaften) (Datenbank)
INAHTA	International Network of Agencies for Health Technology Assessment (Datenbank)
INSIGHT	Intervention as a Goal in Hypertension Treatment Trial (Studie)
INVEST	The International Verapamil-Trandolapril Study (Studie)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
I198 ISTB + ISTP/ISSHP	Index to Scientific and Technical Proceedings und Index to Social Sciences & Humanities Proceedings (Datenbank)
ISSHP	Index to Social Sciences & Humanities Proceedings
ISTP	Index to Scientific and Technical Proceedings
IS00	SciSearch (Datenbank)
KA	Kalziumantagonist
KI	Konfidenzintervall
KL97	Kluwer-Verlagsdatenbank (Datenbank)
kPa	Kilopascal
KoDiM	Kosten des Diabetes mellitus (Studie)
KR03	Karger-Verlagsdatenbank (Datenbank)

Abkürzungsverzeichnis – Fortsetzung

LDL	Low Density Lipoprotein
L/H	Thiaziddiuretikum
LIFE	The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (Studie)
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
LYG	Life years gained
M	Männer
MeSH	Medical Subjects Headings
ME00	MEDLINE - Medical Literature Analysis and Retrieval System Online (Datenbank)
MI	Myokardinfarkt
MK77	MEDIKAT (Datenbank)
MMST	Mini-Mental-Status-Test
MRC-E	Medical Research Council trial (Studie)
MRT	Magnetresonanztomografie
MS	Metabolisches Syndrom
n	Patientenzahl
n. a.	Nicht angegeben
n. b.	Nicht berechnet
Na2CIK	Natrium-Chlorid-Kalium
NCAS	Non-Calcium-Antagonist-based Strategy
NHS	National Health Service
NHSEED	National Health Service Economic Evaluation Database (Datenbank)
NNT	Number-Needed-to-Treat
NORDIL	The Nordic Diltiazem Study (Studie)
NSAID	Nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika (engl.: Non steroidal anti inflammatory drugs)
OGTT	Oraler Glukosetoleranztest
ONTARGET	The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (Studie)
OR	Odds ratio
p	Überschreitungswahrscheinlichkeit
PDF	Portable Document Format
PEACE	Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition (Studie)
PL	Placebo
P-Wert	Prüfgröße, Testgröße, Prüffunktion
QALY	Qualitätsadjustiertes Lebensjahr (engl.: Quality adjusted life years)
QUORUM	Qualität in der Berichterstattung von Metaanalysen (Quality of Reporting of Meta-Analyses)
RCT	Randomisierte kontrollierte Studie (engl.: Randomised Controlled Trial)
r	Korrelationskoeffizient
RR	Relatives Risiko
Ruhe-BD	Ruhe-Blutdruck
SBD	Systolischer Blutdruck
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler (engl.: Standard error)
SCOPE	The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (Studie)
SHEP	The Systolic Hypertension in the Elderly Program (Studie)

Abkürzungsverzeichnis – Fortsetzung

SM 78	SOMED (Datenbank)
SOLVD	Studies of Left Ventricular Dysfunction (Studie)
SP97	Springer-Verlagsdatenbank (Datenbank)
SPPP	Springer-Verlagsdatenbank-PrePrint (Datenbank)
SR	Fortlaufende Freisetzung (engl.: Sustained-release)
STAR	Study of Trandolapril/Verapamil and Insulin Resistance (Studie)
STAR-LET	Study of Trandolapril/Verapamil and Insulin Resistance – Long-Term Extension Trial (Studie)
STOP-2	Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study (Studie)
STROBE	Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology
TD	Thiaziddiuretika
TIA	Transitorisch ischämische Attacke
TROPHY	Trial of Prevention of Hypertension (Studie)
TV01	Thieme-Verlagsdatenbank (Datenbank)
T/V	Tandolapril/Verapamil (Kalziumantagonist/ACE-Hemmer)
USA	Vereinigte Staaten von Amerika (engl.: United States of America)
USD	Amerikanischer Dollar
U. S.	Vereinigte Staaten (engl.: United States)
VALUE	The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation trial (Studie)
WHO	Weltgesundheitsorganisation (engl.: World Health Organisation)
ZB Med	Deutsche Zentralbibliothek für Medizin

Glossar

Adipositas	Durch eine übermäßige Ansammlung von Fettgewebe im Körper gekennzeichnet. Die Adipositas wird heute als eine chronische Gesundheitsstörung verstanden. Sie beruht auf einer polygenetischen Veranlagung und geht mit einer hohen Begleit- und Folgemorbidität einher.
Aliskiren	Erster Wirkstoff aus der Gruppe der oralen, direkten Reninhemmer zur Behandlung der Hypertonie.
Allel	Eine der möglichen Ausprägungen eines Gens.
Bauchfettleibigkeit	Von Bauchfettleibigkeit wird gesprochen, wenn der Bauchumfang bei Männern mehr als 102 cm und bei Frauen mehr als 88 cm beträgt. Bauchfettleibigkeit ist assoziiert mit einem höheren Risiko für Herzinfarkte oder Schlaganfälle.
Chromosom	Sichtbare Träger der genetischen Information.
Cross-over-Studie	In klinischen Studien dient das Cross-over der Reduktion zufälliger Nebeneffekte. Jeder Patient wird als seine eigene Kontrolle eingesetzt, d. h. der Patient erhält beide Behandlungen. Patienten werden zunächst in zwei Gruppen aufgeteilt, von denen die eine zunächst Therapie A erhält und später Therapie B. Die andere Gruppe beginnt mit Therapie B und wechselt später zu Therapie A.
Diabetogen	Diabetogen bedeutet einen Diabetes mellitus auslösend beziehungsweise eine Erhöhung des Blutzuckers bewirkend.
Diskontierung	Methode zur Berücksichtigung der zeitlichen Präferenz bei Entscheidungen. Um die Kosten und den Nutzen einer medizinischen Intervention miteinander vergleichen zu können, müssen beide auf den gleichen Zeitpunkt bezogen werden. Je weiter die Kosten bzw. der Nutzen in der Zukunft auftreten, desto niedriger ihr gegenwärtiger Wert.
Dyslipidämie	Oberbegriff für Verschiebungen beim Transport von Lipoproteinen und Fettstoffwechsel. Dabei kommt es zu Abweichungen von LDL-Cholesterin, HDL-Cholesterin und Triglyceriden von den Normwerten, die geschlechts- und altersabhängig bewertet werden.

Glossar – Fortsetzung

Fixe Dosierung	Feste Dosierung von verschiedenen Wirkstoffgruppen kombiniert in einer einzigen Tablette.
Food and Drug Administration (FDA)	Behördliche Lebensmittelüberwachung und Arzneimittelzulassung in den Vereinigten Staaten von Amerika (USA).
Gepooltes Risiko	Gepoolt bedeutet, dass Daten aus mehreren Einzelstudien zusammengefasst werden. Bei Metaanalysen wird häufig ein gepooltes Risikomaß (Odds ratio oder relatives Risiko) oder eine gepoolte mittlere Differenz angegeben.
Hazard ratio (HR)	Die Hazard-Rate ist ein Maß für die Ereignisdichte, die als Anzahl der Ereignisse bezogen auf die Personenzeit unter Beobachtung geschätzt wird. Das Hazard ratio entspricht dem Verhältnis der Hazard-Raten zweier Gruppen. Das Hazard ratio wird häufig bei Krebsstudien verwendet. Es gibt das Risikoverhältnis zwischen den verschiedenen Behandlungsgruppen an.
Homozygot	Reinerbig. Das Erbgut einer Zelle weist zwei gleiche Kopien eines bestimmten Gens auf den beiden Chromosomen auf.
Inkohärenz	Man bezeichnet allgemein damit den inneren oder äußeren fehlenden Zusammenhang oder Nichtzusammenhalt.
Inkrementelle Kosten	Zusätzliche Kosten.
Jadad-Score	Bewertungsschema, um die Qualität klinischer Studien zu analysieren. Es wird die Qualität der Durchführung einer Studie beurteilt und nicht die Qualität der Ergebnisse.
Konfidenzintervall (KI)	Mit einer Zufallsstichprobe kann man Aussagen über eine unbekannte Grundgesamtheit machen. Der Wertebereich, in dem man den interessierenden Parameter der Grundgesamtheit mit einer bestimmten Wahrscheinlichkeit erwartet, bezeichnet man als Konfidenzintervall.
Makrovaskuläre Komplikationen	Kardiovaskuläre Erkrankungen als Folge des Diabetes mellitus, z. B. Herzinfarkt, Schlaganfall.
Medicaid	Krankenversicherungssystem in den USA, dessen Zielgruppe Personen mit geringem Einkommen, Kinder, ältere Menschen und Menschen mit Behinderungen sind. Das System wird von den Bundesstaaten organisiert und vom Bundesstaat und Bundesregierung paritätisch finanziert.
Mikrovaskuläre Komplikationen	Unter mikrovaskuläre Komplikationen des Diabetes mellitus wird die diabetische Retinopathie, diabetische Nephropatie sowie diabetische Neuropathie verstanden.
Mini-Mental-Status Test (MMST)	Psychometrischer Test zur Erfassung kognitiver Störungen bei älteren Personen.
Normoglykämie	Blutzuckerlage mit Blutzuckerwerten, die im Normbereich (Schwankungsbreite: 60-140 mg/dl (3,3–7,8 mmol/L)) liegen.
Normotensiv	Mit normalem Blutdruck.
Odds ratio (OR)	Stellt beim Vergleich zweier Gruppen, bei denen die eine Gruppe einer bestimmten Exposition ausgesetzt ist, ein Maß für das relative Risiko eines Ereignisses, z. B. das Risiko zu erkranken, dar.
Open-label	In einer Open-label-Studie sind sowohl Studienteilnehmer als auch Studienarzt über den Wirkstoff und seine Dosierung informiert.
Prädiabetes	Bezeichnet das Stadium von Beginn der Zuckerstoffwechselstörung bis zur Manifestation des Diabetes. Er liegt vor, wenn die venöse Plasmaglukose einen Wert von ≥ 140 mg/dl ($> 7,8$ mmol/l) und < 200 mg/dl ($11,1$ mmol/l) erreicht, oder die Nüchtern glukose zwischen ≥ 110 mg/dl ($> 6,1$ mmol/dl) und < 126 mg/dl ($< 7,0$ mmol/l) liegt.

Glossar – Fortsetzung

Probabilistische Sensitivitätsanalyse	In einer Sensitivitätsanalyse wird die Prüfung der Stabilität einer Entscheidung bzw. Ergebnisse einer Analyse vorgenommen. Sie untersucht in welchem Maß sich die Ergebnisse einer Analyse ändern, wenn entscheidende Parameter oder Annahmen verändert werden. Die probabilistische Sensitivitätsanalyse wird auch als verteilungsorientierte Sensitivitätsanalyse bezeichnet. Die einzelnen Parameter des Modells werden Verteilungen zugeordnet. Mithilfe eines Zufallgenerators können für alle unsicheren Einflussparameter Werte zufällig und wiederholt aus den zugehörigen Verteilungen gezogen werden. Es ergibt sich eine Wahrscheinlichkeitsverteilung der erwarteten Ergebnisse.
QUORUM-Checkliste	Instrument, das entwickelt wurde um die Qualität der Berichterstattung von Metaanalysen klinischer Studien zu verbessern (jetzt PRISMA: Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses).
Reninhemmer	Wirkstoffgruppe zur Blutdrucksenkung. Sie hemmt die Aktivität des Enzyms Renin, das an der Produktion von Angiotensin I, im Körper beteiligt ist.
Relatives Risiko (RR)	Das relative Risiko drückt aus um welchen Faktor sich ein Risiko (z. B. für eine Erkrankung) in zwei Gruppen unterscheidet. Es wird das Verhältnis der Wahrscheinlichkeiten für ein Ereignis/Merkmal dargestellt. Das relative Risiko, die Bedeutung eines Risikofaktors, errechnet sich aus Quotienten dieser beiden Wahrscheinlichkeiten.
STROBE-Statement	Das Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE-) Statement sind Leitlinien für das Berichten von Beobachtungsstudien.
Transitorisch ischämische Attacke (TIA)	Vorübergehende neurologische Ausfallerscheinung, die sich innerhalb von 24 Stunden wieder zurückbildet.
Wolff-Parkinson-White-Syndrom	Herzrhythmusstörung, bei der eine Anomalie des Erregungsleitungssystems des Herzens vorliegt.
Vitamin B12	Cobolamin.
Vitalstatus	Status, der Grundfunktionen des menschlichen Körpers angibt. Er wird bei der körperlichen Untersuchung zur Überprüfung der Vitalfunktionen gemessen. Hierzu gehören Herz- und Atemfrequenz, Blutdruck und Körpertemperatur.

Zusammenfassung

Einleitung

Chronische Erkrankungen verursachen einen immer größer werdenden Anteil an den Ausgaben des Gesundheits- und Sozialversicherungssystems. So gehört beispielsweise der Typ-2-Diabetes mellitus als chronische Erkrankung zu den teuersten Stoffwechselstörungen in Deutschland.

Neben Übergewicht und Fettleibigkeit stellt der Bluthochdruck einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Diabetes mellitus dar.

In Untersuchungen kann beobachtet werden, dass die Entwicklung des Typ-2-Diabetes durch einige Medikamente zur Behandlung des Bluthochdrucks beeinflusst wird. In Studien wird bei Einsatz von Angiotensin-Umwandlungsenzymhemmern (ACE-Hemmer) und Angiotensin-Rezeptorblockern (ARB) das Entstehen eines Diabetes mellitus seltener beobachtet als unter Betablockern, Diuretika und Placebo. Es ist daher notwendig, dass die Stoffwechseleffekte der verschiedenen Bluthochdruckmedikamente mehr Beachtung bei der Therapiegestaltung finden. Auch wenn die Behandlungskosten für ACE-Hemmer und ARB höher liegen, wäre ihr Einsatz bei Patienten mit Stoffwechselstörungen auf lange Sicht kosteneffektiv, wenn dadurch eine Diabeteserkrankung vermieden werden kann.

Fragestellung

Welche Wirkstoffgruppen zur Behandlung der Hypertonie fördern die Entwicklung bzw. Manifestation eines Typ-2-Diabetes mellitus? Mit welcher Inzidenz tritt der behandlungsinduzierte Typ-2-Diabetes mellitus auf und wie ist er klinisch zu bewerten? Welche Wirkstoffgruppen sind daher langfristig kosteneffektiv? Welche ethischen, sozialen oder juristischen Aspekte sind zu berücksichtigen?

Methoden

Auf Grundlage einer systematischen Literaturrecherche werden Studien mit mindestens zehn Studienteilnehmern, die im Rahmen der medikamentösen Behandlung des Bluthochdrucks einen Typ-2-Diabetes mellitus entwickeln, eingeschlossen. Die Studien müssen ab 1966 (für den ökonomischen Teil ab 2003) in deutscher oder in englischer Sprache publiziert worden sein.

Ergebnisse

Insgesamt 34 klinische Publikationen erfüllen die Einschlusskriterien. Davon befassen sich acht Publikationen mit Diuretika und/oder Betablockern, sechs Publikationen mit ACE-Hemmern allein oder in Kombination mit Kalziumantagonisten, zehn Publikationen mit ARB und/oder ACE-Hemmern und deren Auswirkungen auf eine Diabetesentwicklung. Weitere fünf Publikationen untersuchen die Rolle der Kalziumantagonisten hinsichtlich einer Diabetesentstehung, fünf Publikationen zeigen die Diabetesentwicklung unter verschiedenen Antihypertensiva sowie im Vergleich zu keiner Arzneimitteltherapie. Die Ergebnisse der Studien weisen einen signifikanten Unterschied in der Entwicklung des Typ-2-Diabetes mellitus unter antihypertensiver Behandlung aus: eine höhere Inzidenz kann für Diuretika und/oder Betablocker gezeigt werden. Eine mögliche präventive Wirkung haben die Wirkstoffgruppen ACE-Hemmer und ARB. Sie zeigen im Vergleich zu den anderen Wirkstoffgruppen die geringste Inzidenz. Die Kalziumantagonisten nehmen eine neutrale Position ein.

Zwei Publikationen berichten ökonomische Ergebnisse, durch Darstellung der Kosten-Effektivität von ARB allein oder in Kombination mit Kalziumantagonisten im Vergleich zu Diuretika allein oder in Kombination mit Betablockern. Ebenso wird die Kosten-Effektivität von Kalziumantagonisten im Vergleich zu Betablockern unter der Berücksichtigung der Neuentwicklung eines Typ-2-Diabetes mellitus bewertet.

Die Behandlung mit dem ARB Candesartan führt zu deutlichen Einsparungen der Gesamtkosten in Höhe von 549 Amerikanische Dollar (USD) pro Patient/Jahr und zu zusätzlichen Kosten von 30.000 USD pro vermiedenen Diabetes mellitus. In der zweiten Publikation werden Kosten von 18.965 Euro für Großbritannien und 13.210 Euro für Schweden pro vermiedenes Ereignis angegeben. Insgesamt ist die Behandlung mit Kalziumantagonisten im Vergleich zu der mit Betablockern kosteneffektiver.

Ethische, soziale und juristische Publikationen sind nicht identifiziert worden.

Diskussion

Für die Beantwortung der klinischen Fragestellungen liegt gute Evidenz in Form von Metaanalysen vor. Einige Studien unterscheiden sich allerdings hinsichtlich der Definition des Diabetes mellitus und weisen unterschiedlich lange Beobachtungsdauern auf. Häufig ist die Diabetesinzidenz nicht als Endpunkt definiert. Wie ein unter Therapie entstandener Diabetes mellitus klinisch zu bewerten ist, kann anhand der vorliegenden Literatur nicht ausreichend geklärt werden.

Die ökonomischen Studien können nicht alle aufgeworfenen Fragestellungen ausreichend beantworten. Ethisch-soziale sowie juristische Aspekte werden diskutiert, aber nicht systematisch im Rahmen von Studien erfasst.

Schlussfolgerung

Basierend auf der derzeitigen Studienlage kann gefolgert werden, dass Diuretika und/oder Beta-blocker die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes mellitus im Vergleich zu den anderen Wirkstoffgruppen in der Behandlung des Bluthochdrucks fördern. Wünschenswert sind weitere Studien, die die Umkehrbarkeit eines durch die Behandlung verursachten Typ-2-Diabetes mellitus untersuchen. Es ist zudem ein wichtiger Aspekt, die klinische Bedeutung eines bereits bestehenden Diabetes mellitus im Vergleich zu einem unter antihypertensiver Therapie entstandenen Diabetes mellitus hinsichtlich kardiovaskulärer Ereignisse in künftigen Studien zu evaluieren. Besonders gesundheitsökonomische Bewertungen der verschiedenen Wirkstoffgruppen im Hinblick auf die Diabetesentstehung werden benötigt.

Abstract

Introduction

Chronic diseases substantially contribute to the continuous increase in health care expenditures, including type-2 diabetes mellitus as one of the most expensive chronic diseases.

Arterial hypertension presents a risk factor for the development of type-2 diabetes mellitus.

Numerous analyses have demonstrated that antihypertensive therapies promote the development of type-2-diabetes mellitus. Studies indicate, that the application of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin-receptor-blockers (ARB) lead to less new-onset diabetes compared to beta-blockers, diuretics and placebo. Given that beta-blockers and diuretics impair the glucose metabolism, the metabolic effects of different antihypertensive drugs should be regarded; otherwise not only the disease itself, but also antihypertensive therapies may promote the development of new-onset diabetes. Even though, the cost of ACE inhibitors and ARB are higher, the use in patients with metabolic disorders could be cost-effective in the long-term if new-onset diabetes is avoided.

Objectives

To evaluate which class of antihypertensive agents promote the development or the manifestation of type-2 diabetes mellitus. How high is the incidence of new-onset diabetes during antihypertensive therapy and how is treatment-induced type-2 diabetes mellitus evaluated clinically? Which agents are therefore cost-effective in the long term? Which ethical, social or legal aspects should be regarded?

Methods

A systematic literature review was conducted including clinical trials with at least ten participants which reported new-onset diabetes in the course of antihypertensive treatment. The trials had to be published after 1966 (after 2003 for economic publications) in English or German.

Results

A total of 34 clinical publications meet the inclusion criteria. Of these, eight publications focus on the development of diabetes mellitus under treatment with diuretic and/or beta-blockers, six publications focused on ACE inhibitors alone or in combination with calcium-channel-blockers, ten publications on ARB and/or ACE inhibitors with respect to their effects on new-onset diabetes or their preventive aspects. Furthermore, five publications investigate the role of calcium-channel-antagonists in the development of diabetes, and five publications indicate the development of new-onset diabetes with different antihypertensive agents amongst each other or in comparison to no antihypertensive treatment. The clinical trials show a significant difference in the development of new-onset diabetes. Therapies with diuretics and/or beta-blockers result in a higher incidence of new-onset diabetes. ARB as well as ACE inhibitors have a preventive effect and calcium-channel-blockers show a neutral position regarding the development of new-onset diabetes.

Two publications report on economic results. The first one evaluates the cost-effectiveness of ARB alone or in combination with calcium-channel-blockers in comparison to diuretics alone or in combination with beta-blockers. The second publication compares economic outcomes of calcium-channel-blockers and beta-blockers considering the development of new-onset diabetes. Treatment with the ARB candesartan lead to savings in total costs of 549 US-Dollar per patient and in incremental costs of 30,000 US-Dollar per diabetes mellitus avoided. In the second publication, costs to the amount of 18,965 Euro in Great Britain and 13,210 Euro in Sweden are quoted for an avoided event. The treatment with calcium-channel-blockers compared to beta-blockers is proven to be more cost-effective.

No publications were identified regarding ethical, social and legal aspects.

Discussion

The available meta-analyses allow for a high clinical evidence level. A few studies vary in terms of diabetes definition and study duration. In most of the trials, the incidence of new-onset diabetes is not

an endpoint. The evaluation of treatment-induced diabetes mellitus cannot be conducted, due to the lack of sufficient results in the identified literature. The two economic studies do not address all the objectives sufficiently. Ethical, social and legal aspects are discussed but not analysed systematically.

Conclusion

Based on these studies, sufficient evidence to confirm the presumption that diuretics and/or beta-blockers promote the development of new-onset diabetes compared to other antihypertensive agents, especially in patients who are predisposed, is presented with this report. Trials reflecting the clinical relevance of treatment-induced diabetes mellitus compared to existing diabetes mellitus regarding cardiovascular outcomes are required. Also health economic evaluations considering the development of new-onset diabetes should be conducted for the different classes of antihypertensive agents.

Kurzfassung

Gesundheitspolitischer Hintergrund

Aufgrund kontinuierlich steigender finanzieller Belastungen der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV), u. a. infolge des medizinischen Fortschritts und der demografischen Entwicklung, bestehen seit Jahren Bemühungen, die Kosten vor allem für Arzneimittel zu senken. Dabei sollen besonders die Behandlungsformen gefördert werden, die sowohl kurz- als auch langfristig zu einem kosteneffektiven Ergebnis führen.

Insbesondere chronische Erkrankungen verursachen einen immer größer werdenden Anteil an den Ausgaben des Gesundheits- und Sozialversicherungssystems. So gehört beispielsweise der Typ-2-Diabetes mellitus als chronische Erkrankung zu den teuersten Stoffwechselstörungen.

Neben Übergewicht und Fettleibigkeit stellt der Bluthochdruck einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Diabetes mellitus dar. Diabetes mellitus und Bluthochdruck treten häufig in Kombination auf.

In Untersuchungen kann beobachtet werden, dass einige Medikamente gegen Bluthochdruck den Typ-2-Diabetes mellitus fördern. In Studien wird festgestellt, dass bei Einsatz von Angiotensin-Umwandlungsenzym Hemmern (ACE-Hemmer) und Angiotensin-Rezeptorblockern (ARB) das Entstehen eines Diabetes mellitus seltener ist als bei Betablockern, Diuretika und Placebo. Diuretika und eventuell auch Betablocker stören den Zuckerstoffwechsel, während ACE-Hemmer und ARB eher eine schützende Wirkung haben. Bei der Wahl der Medikamente gegen Bluthochdruck sollen deshalb die Stoffwechseleffekte der einzelnen Wirkstoffgruppen auch unter Kostenaspekten mehr Beachtung finden. Obwohl die Behandlungskosten für ACE-Hemmer und ARB höher sind, ist davon auszugehen, dass der Einsatz bei Patienten mit Stoffwechselstörungen auf lange Sicht kosteneffektiv ist, wenn eine Diabeteserkrankung vermieden werden kann.

Wissenschaftlicher Hintergrund

Die Hypertonie gilt als Risikofaktor arteriosklerotischer Gefäßerkrankungen. Beobachtungsstudien der 1970er und 1980er Jahre sowie auch der 1990er Jahre zeigen, dass sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck in enger Beziehung mit dem Risiko eines Schlaganfalls und koronaren Herzkrankheiten stehen. Weltweit ist die Hypertonie direkt für über 50 % der Todesfälle durch Schlaganfälle und für circa 25 % der Todesfälle durch koronare Herzkrankheit verantwortlich. Ein Rückgang der Krankheitshäufigkeit ist in den letzten Jahrzehnten zu verzeichnen. Dennoch ist sie hoch und wird weiter ansteigen. Dieses ist zum einen auf die demografische Entwicklung zurückzuführen: ältere Menschen sind häufiger von Hypertonie betroffen als Jüngere. Das Lebenszeitrisko, eine Hypertonie zu entwickeln, beträgt bei der Gruppe der über 55-Jährigen circa 90 %. Zudem steigt in den westlichen Industriestaaten die Prävalenz der Fettleibigkeit (Adipositas), die ebenfalls mit einer Blutdruck-erhöhung einhergeht.

Die Beziehung zwischen dem systolischen Blutdruck und dem relativen Risiko eines Schlaganfalls ist stärker als die zum relativen Risiko einer koronaren Herzkrankheit, wobei jedoch die Sterblichkeit durch die koronare Herzkrankheit zahlenmäßig die dominierende Folge der Hypertonie darstellt. Neben der Höhe des systolischen und diastolischen Blutdrucks und dem Typ-2 Diabetes mellitus zählen insbesondere das Alter, Rauchen, Fettstoffwechselstörung, positive Familienanamnese der frühzeitigen kardiovaskulären Erkrankungen (≤ 55 Jahre bei Männern (M), ≤ 65 Jahre bei Frauen (F)), Bauchfettleibigkeit sowie einer Nüchtern-Plasmaglukose von 5,6 bis 6,9 mmol/l (102 bis 125 mg/dl) oder eine pathologische Glukosetoleranz zu den Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen. Ein metabolisches Syndrom liegt vor, wenn drei oder mehr der Risikofaktoren Bauchfettleibigkeit (Bauchumfang M ≥ 102 cm, F ≥ 88 cm), pathologischer Wert für Plasmaglukose, Blutdruck $> 130/85$ mmHg, gesenktes High-density-lipoprotein-Cholesterin (hochverdichtetes Lipoprotein-Cholesterin; HDL-Cholesterin) und erhöhte Triglyceride vorliegen. Die Definition des metabolischen Syndroms hat sich in den letzten Jahren wiederholt geändert. Bisher gibt es keine allgemein akzeptierte Definition, so dass die verschiedenen Faktoren einzeln betrachtet werden sollten.

Forschungsfragen

Im Rahmen dieses Berichts wird untersucht: Welche Wirkstoffgruppen zur Behandlung der Hypertonie fördern die Entwicklung bzw. Manifestation eines Typ-2-Diabetes mellitus? Mit welcher Inzidenz tritt der behandlungsinduzierte Typ-2-Diabetes mellitus auf und wie ist er klinisch zu bewerten? Im ökonomischen Teil des Berichts wird untersucht, welche Wirkstoffgruppen daher langfristig kosteneffektiv sind. Zudem wird analysiert, welche ethischen, sozialen oder juristischen Aspekte in der Literatur berücksichtigt werden.

Methodik

Es werden eine systematische Literatur- und eine Handrecherche in Absprache bzw. durch die Autoren durchgeführt. Die Recherche erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

Eingeschlossen werden Studien und systematische Reviews mit mindestens zehn Teilnehmern, die im Rahmen der medikamentösen Behandlung der Hypertonie unter ACE-Hemmer, ARB, Diuretika, Beta-blocker, Alphablocker oder Kalziumantagonisten einen Typ-2-Diabetes mellitus entwickeln. Es werden Studien mit der bestverfügbaren Evidenz bevorzugt, zumindest muss jedoch eine Kohorten- bzw. Fall-Kontrollstudie vorliegen. Die Studien bzw. Publikationen müssen ab 1966 (für den ökonomischen Teil ab 2003) in deutscher oder in englischer Sprache publiziert sein. Ausgeschlossen werden Studien mit weniger als zehn Patienten und Publikationen, bei denen es sich um Meeting Abstracts, Editorial oder nicht systematische Übersichtsartikel handelt.

Die Auswahl der Studien erfolgt unabhängig voneinander durch zwei Wissenschaftler unter Beachtung der zuvor definierten Ein- und Ausschlusskriterien.

Ergebnisse

Auf Grundlage der festgelegten Suchbegriffe und der erfolgten Literaturrecherche werden 2.404 klinische Publikationen, 511 ökonomische sowie 44 ethische und juristische und keine soziale Publikation identifiziert. Nach Durchsicht von Titeln und Abstracts verbleiben 461 klinische, 96 ökonomische Veröffentlichungen und eine ethisch/juristische Publikation, die als Volltexte bestellt werden. Davon sind zehn Veröffentlichungen doppelt bestellt und 13 Veröffentlichungen sind Ergänzungen bereits bestellter Publikationen. Insgesamt können 41 medizinische Publikationen nicht bestellt oder im Internet abgerufen werden. Von 96 bestellten ökonomischen Veröffentlichungen sind 37 doppelt angefordert, fünf nicht bestellbar bzw. im Internet nicht abrufbar. Zusätzlich werden 33 medizinische und zwei ökonomische Publikationen über eine Handrecherche identifiziert sowie nach Ein- und Ausschlusskriterien bewertet.

Insgesamt 34 medizinische Publikationen erfüllen die Einschlusskriterien. Sie basieren auf sechs Metaanalysen, drei systematischen Reviews, 19 randomisierten kontrollierten Studien, einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisierung, zwei quasi-experimentellen Studien sowie zwei Kohortenstudien und eine Fall-Kontrollstudie.

Es befassen sich acht Publikationen mit Diuretika und/oder Betablockern, sechs Publikationen mit ACE-Hemmern allein oder in Kombination mit Kalziumantagonisten, zehn Publikationen mit ARB und/oder ACE-Hemmern und deren Auswirkungen auf eine Diabetesentwicklung bzw. Prävention. Wietere fünf Publikationen untersuchen die Rolle der Kalziumantagonisten hinsichtlich einer Diabetesentstehung und fünf zeigen die Entstehung eines Diabetes mellitus unter verschiedenen Antihypertensiva sowie im Vergleich zu keiner Arzneimitteltherapie. Die Studien weisen einen signifikanten Unterschied in der Entwicklung des Typ-2-Diabetes mellitus unter antihypertensiver Behandlung auf: eine höhere Inzidenz kann für Diuretika und/oder Betablocker gezeigt werden. Eine mögliche präventive Wirkung haben die Wirkstoffgruppen ACE-Hemmer und ARB. Sie zeigen im Vergleich zu den anderen Wirkstoffgruppen die geringste Inzidenz. Die Kalziumantagonisten nehmen eine neutrale Position ein.

Die Inzidenz des behandlungsinduzierten Typ-2-Diabetes mellitus hängt von der Wirkstoffgruppe ab. Sie unterscheidet sich in den einzelnen Publikationen. Für die Wirkstoffgruppe der Kalziumantagonisten variiert die Inzidenz je nach Studie zwischen 0,9 % und 2,0 % pro Jahr, für ACE-Hemmer beträgt sie 1,0 %, 1,1 % und 1,7 % pro Jahr. Die Inzidenz bei Thiaziddiuretika und Betablockern wird

in einigen Studien gemeinsam angegeben. Sie reicht von einer jährlichen Inzidenz von 1,0 % über 1,1 % und 1,2 %. Werden nur Thiaziddiuretika betrachtet, so beträgt sie 2,4 % und bei Betablockern 1,7 % oder 3,0 %. Die Inzidenz pro Wirkstoffgruppe schwankt, da in einigen Studien auch weitere Antihypertensiva kombiniert werden und damit keine Monotherapie betrachtet wird. Insofern lassen sich die jährlichen Neuerkrankungsraten nur beschränkt auf eine Wirkstoffgruppe beziehen. Die Inzidenz über alle Studien, unabhängig von der Wirkstoffgruppe, liegt bei 7,4 % bzw. 1,7 % jährlich.

Es ist gesichert, dass eine Reduktion der Insulinsensitivität für die Entwicklung eines Diabetes mellitus verantwortlich ist. Diabetes mellitus tritt häufig in insulinresistenten Zuständen wie Fettleibigkeit, Hypertonie, Herzinsuffizienz und metabolischem Syndrom auf. Insgesamt drei in diesem Bericht identifizierte Publikationen geben Auskünfte über Faktoren, die die Entwicklung unter antihypertensiver Therapie begünstigen. Folgende Charakteristika, die mit einem Risiko einer Diabetesentwicklung assoziiert sind, werden genannt: lateinamerikanische Ethnizität, Afroamerikaner, linksventrikuläre Hypertrophie, Schlaganfall oder transitorisch ischämische Attacke (TIA), Zustand nach koronarer Revaskularisation, Hypercholesterämie, hoher Body-Mass-Index und hoher systolischer Blutdruck im Verlauf.

Zwei Publikationen berichten ökonomische Ergebnisse, durch Darstellung der Kosten-Effektivität von ARB allein oder in Kombination mit Kalziumantagonisten im Vergleich zu Diuretika allein oder in Kombination mit Betablockern sowie Kalziumantagonisten im Vergleich zu Betablockern unter der Berücksichtigung der Neuentwicklung eines Typ-2-Diabetes mellitus.

Die Behandlung mit dem ARB Candesartan führt zu deutlichen Einsparungen der Gesamtkosten in Höhe von 549 Amerikanischen Dollar (USD) pro Patient/Jahr und zu zusätzlichen Kosten von 30.000 USD pro vermiedenen Diabetes mellitus. In der zweiten Publikation werden Kosten von 18.965 Euro für Großbritannien und 13.210 Euro für Schweden pro vermiedenes Ereignis angegeben. Insgesamt ist die Behandlung mit Kalziumantagonisten im Vergleich zu Betablockern kosteneffektiver.

Ethische, soziale und juristische Publikationen werden nicht identifiziert. Diese Aspekte werden im folgenden Abschnitt diskutiert.

Diskussion

Die Beantwortung der ersten klinischen Forschungsfrage: *Welche Wirkstoffgruppen zur Behandlung der Hypertonie fördern die Entwicklung bzw. Manifestation eines Typ-2-Diabetes mellitus?* ist durch einen hohen Evidenzlevel belegt. Dennoch zeigen die Studien eine Heterogenität im Bezug auf die Einschlusskriterien, primären Endpunkte und Studiendauer. Zudem ist keine der eingeschlossenen Studien in Deutschland durchgeführt worden, was die Übertragbarkeit der Ergebnisse erschwert. Zumal ein Großteil der Studien in den USA durchgeführt wurde und die Ergebnisse nicht nach ethnischer Zugehörigkeit stratifiziert sind. Es ist nicht auszuschließen, dass ein durch Antihypertensiva verursachter Diabetes nach Absetzen oder Wechsel des Arzneimittels umkehrbar ist. Hinweise hierzu zeigen die Ergebnisse der STAR-LET-Studie, in der Patienten mit Diabetesentwicklung bei Behandlung mit einer Kombination von ARB und Thiaziddiuretikum bei Wechsel der Therapie wieder normale Glukosewerte erreichen. Weitere Studien werden benötigt, um diese Frage abschließend beantworten zu können, da die Fallzahl und Studiendauer sehr gering sind.

Die zwei ökonomischen Publikationen, die im Rahmen dieses Berichts identifiziert werden, lassen vermuten, dass die neueren Antihypertensiva (ARB, Kalziumantagonisten) im Vergleich zu Betablockern und Diuretika langfristig im Hinblick auf die reduzierte Diabetesinzidenz kosteneffektiv sind. Für ACE-Hemmer liegen keine ökonomischen Publikationen vor. Wenn die medizinischen Publikationen dieses Berichts betrachtet werden, wird deutlich, dass auch ACE-Hemmer weniger Diabetesentstehungen verursachen als Diuretika sowie Betablocker und damit auch zu Kosteneinsparungen führen können, wenn ein Diabetes und dessen Folgeerkrankungen vermieden werden.

Für Deutschland liegen bisher keine Daten vor, die die Kosten-Effektivität von Antihypertensiva hinsichtlich der Diabetesentstehung untersuchen. Um dieses ausreichend beurteilen zu können, werden Studien benötigt, die eine ausreichende Beobachtungsphase berücksichtigen, so dass auch kardiovaskuläre Ereignisse, die nicht nur durch die Hypertonie, sondern durch die Entstehung eines Diabetes mellitus hervorgerufen werden, einbezogen werden können. In einer Modellrechnung soll auch die lebenslange Behandlung mit Antihypertensiva berücksichtigt werden, um so die Kosten der unter-

schiedlichen Behandlungsstrategien den lebenslangen Kosten des Diabetes mellitus und dessen Folgeerkrankungen gegenüberzustellen.

Es ist nicht nur aus medizinischer und ökonomischer Sicht, die Frage zu stellen, ob es vertretbar ist, Patienten, die aufgrund anderer Faktoren als Hypertonie, ein Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus haben, mit diesen Wirkstoffgruppen zu behandeln. Die Behandlung der Hypertonie hat das Ziel kardiovaskuläre Ereignisse und den Tod durch solche zu vermeiden. Der therapeutische Nutzen der Behandlung der Hypertonie ist dabei gegen das Risiko einer Diabetesentwicklung abzuwägen. Der Diabetes an sich, ist allerdings auch mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert und führt unbehandelt zum Tod des Patienten. Es ist fraglich, inwieweit es ethisch vertretbar ist eine Hypertoniebehandlung, die kardiovaskuläre Ereignisse und den Tod durch solche vermeiden soll, mit Wirkstoffgruppen zu therapieren, die ihrerseits Zustände hervorrufen, die dieses Risiko erhöhen. Ist es gerechtfertigt eine Hypertonie zu behandeln und eine Diabetesentwicklung in Kauf zu nehmen?

Gemäß den Leitlinien der Deutschen Hochdruckliga e. V.[®] (DHL) und der Deutschen Hypertonie Gesellschaft sollen Diuretika und Betablocker u. a. nicht bei Patienten mit metabolischem Syndrom bzw. mit einzelnen Manifestationen des metabolischen Syndroms eingesetzt werden. Unter juristischen Aspekten besteht die Möglichkeit das Nicht-Einhalten der Leitlinien als einen Behandlungsfehler zu bewerten. Von einem Behandlungsfehler kann nur gesprochen werden, wenn für den Patienten ein Schaden entsteht (die Entwicklung eines Diabetes mellitus) und der Patient beweisen kann, dass die Entstehung des Schadens auf den Behandlungsfehler zurückzuführen ist. Dies gestaltet sich schwierig, es sei denn der Behandlungsfehler liegt darin begründet, dass der Patient nicht über das erhöhte Risiko einen Diabetes mellitus unter Therapie mit Diuretika und/oder Betablockern zu entwickeln, aufgeklärt wurde.

Schlussfolgerung/Empfehlungen

Die antihypertensive Behandlung hat einen wesentlichen Einfluss auf den Anteil der Diabetesentstehungen, wobei die Inzidenz bei Patienten unter Diuretika oder Betablockertherapie wesentlich höher ist im Vergleich zu Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer und ARB. Dieser Effekt verstärkt sich, wenn beide Wirkstoffgruppen kombiniert werden. Die Studienergebnisse der im Rahmen dieses HTA-Berichts (HTA = Health Technology Assessment) identifizierten Publikationen stellen eine klinisch bedeutsame Limitation in der Anwendung dieser Wirkstoffgruppen in der Behandlung der Hypertonie dar.

Bei Patienten mit Zuständen, die mit einer Insulinresistenz assoziiert sind, wie das metabolische Syndrom, Hypertonie, beeinträchtigte Nüchtern glukose, Fettleibigkeit und chronische Herzinsuffizienz sollte daher die Gabe von ACE-Hemmern oder ARB in Betracht gezogen werden.

Es werden jedoch zusätzliche Studien benötigt, um die Rolle der ACE-Hemmer und ARB in der Prävention des Typ-2-Diabetes mellitus zu bestätigen sowie weitere randomisierte kontrollierte Studien (RCT), die die Auswirkungen bzw. das Risiko eines arzneimittelinduzierten Diabetes mellitus im Hinblick auf Morbidität und Mortalität zu beurteilen.

Aus gesundheitsökonomischer Sicht ist auf Basis der identifizierten Studien keine ausreichende Aussage über die Kosten-Effektivität der neueren Antihypertensiva für Deutschland möglich. Für verlässliche Ergebnisse sind dringend weitere Studien oder gesundheitsökonomische Modelle notwendig, die das deutsche Gesundheitswesen berücksichtigen. Werden jedoch die Kosten der Behandlung eines Diabetes mellitus und dessen Folge- sowie Begleiterkrankungen (z. B. Depression) betrachtet, wird davon ausgegangen, dass sich der Einsatz von Antihypertensiva, die die Entstehung bzw. Manifestation eines Diabetes mellitus vermeiden oder reduzieren, auch für das deutsche Gesundheitssystem als kosteneffektiv angesehen werden kann.

Summary

Health political background

Expenses in the statutory health insurance continuously increase due to medical advancement and the demographic development. Due to the increase in health care expenditures it is requested to reduce costs especially for drugs. Therefore, therapeutic approaches which are cost-effective in the short term as well as in the long term should be promoted.

Especially chronic diseases substantially contribute to the continuous increase in health care expenditures, including type-2 diabetes mellitus as one of the most expensive chronic diseases. Arterial hypertension as well as obesity and adiposity present risk factors for the development of type-2 diabetes mellitus. Diabetes mellitus and hypertension often appear in combination.

Numerous analyses have demonstrated that not only hypertension, but also antihypertensive therapies promote the development of type-2-diabetes mellitus. Studies indicate that the application of angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitors and angiotensin-receptor-blockers (ARB) lead to less new-onset diabetes compared to beta-blockers, diuretics and placebo. Given that beta-blockers and diuretics impair the glucose metabolism, the metabolic effects of different antihypertensive drugs should be regarded; otherwise not only the disease itself, but also antihypertensive therapies may promote the development of new-onset diabetes. Even though the cost of ACE inhibitors and ARB are higher, the use in patients with metabolic disorders could be cost-effective in the long-term if new-onset diabetes is avoided.

Scientific background

Hypertension is a risk factor for arteriosclerotic vascular diseases. Cohort studies in the 1970ies and 1980ies as well as in the 1990ies show, that both systolic and diastolic blood pressure correlate with the risk of stroke and coronary artery disease. Worldwide, hypertension is responsible for more than 50 % of deaths due to stroke and for about 25 % of deaths due to coronary artery disease. The prevalence decreased in the last decade but is still high and will probably increase due to demographic development: elderly people are often more affected by hypertension than younger people. The lifetime-risk for developing hypertension is nearly 90 % for people older than 55 years of age. In addition, the prevalence of adiposity also associated with hypertension, continue to increase in the industrial countries.

The correlation between systolic blood pressure and the relative risk of stroke is stronger than the relative risk of coronary artery disease, whereas mortality due to coronary artery disease is the dominating consequence of hypertension. Besides systolic and diastolic blood pressure levels and type-2 diabetes mellitus, age, smoking, dyslipidemia, a family history of premature cardiovascular disease (≤ 55 years for men, ≤ 65 years for women), abdominal obesity (abdominal girth men ≥ 102 cm, women ≥ 88 cm), as well as fasting plasmaglucose (5.6 to 6.9 mmol/l or 102 to 125 mg/dl) or pathological plasmaglucose levels, are risk factors for cardiovascular diseases. A metabolic syndrome exists if three or more of the following risk factors are present: abdominal obesity, pathological levels of plasma-glucose, blood pressure $> 130/85$ mmHg, decreased high-density-lipoprotein-cholesterol (HDL-cholesterol) levels and increased levels of triglycerides. The definition of metabolic syndrome changed in the past years. No general accepted definition has been stipulated up to now, which implies that the factors should be regarded separately.

Research questions

The following questions are evaluated within this report: Which classes of antihypertensive agents promote the development or the manifestation of type-2 diabetes mellitus? How high is the incidence of new-onset diabetes during antihypertensive therapy and how is a treatment-induced type-2diabetes mellitus evaluated clinically? Which agents are therefore cost-effective in the long term? Which ethical, social or legal aspects should be regarded?

Methods

A systematic literature search and a hand search in agreement with the German Health Technology Assessment Agency (DAHTA) of the German Institute of Medical Documentation and Information (DIMDI) were conducted. The search makes no claim to be complete.

Included are studies and systematic reviews with at least ten participants which reported on new-onset diabetes in the course of antihypertensive treatment. The following antihypertensive drugs are focused on: ACE inhibitors, alpha-blockers, ARB, beta-blockers, calcium-channel-antagonists or diuretics. Trials with the higher evidence are preferred however case-control-studies fulfilled the minimum requirements.

The trials had to be published after 1966 (after 2003 for economic publications) in English or German. Trials with less than ten participants, meeting abstracts, editorials or non-systematic reviews/overviews were excluded.

The publications were selected independently by two scientists considering the defined inclusion- and exclusion criteria.

Results

On the basis of the predefined search criteria and the conducted literature search, 2,404 clinical publications, 511 economic as well as 44 ethical and legal and no social publications were identified. After reviewing title and abstracts, 461 medical, 96 economic and one ethical/legal publication were ordered as full texts. Thereof, ten publications are ordered twice, and 13 publications were supplements of already ordered publications. In total, it was not possible to order or download 41 medical publications. Of 96 ordered economic publications, 37 were duplicates and five were not available. Additionally, 33 medical and two economic publications were identified by hand search. They were also assessed on the basis of the inclusion- and exclusion criteria.

Altogether, 34 medical publications fulfilled the inclusion criteria and included six meta-analyses, three systematic reviews, 19 randomised controlled trials, one publication with at least one well-designed controlled study without randomisation, two well-designed quasi-experimental studies and one case-control-study.

Eight publications reported on diuretics and/or beta-blockers, whereas six publications reported on ACE inhibitors alone or in combination with calcium-channel-antagonists. Ten publications dealt with ARB and/or ACE inhibitors and their implications on development of diabetes. Five publications evaluated the role of calcium-channel-antagonists in the development of diabetes mellitus whereas another five publications reported on new-onset diabetes in the course of different antihypertensive drugs compared to no medical therapy. The studies showed a significant difference in the development of type-2 diabetes mellitus in the antihypertensive treatment: a higher incidence of new-onset diabetes was found with diuretics and/or beta-blockers. A possible preventive effect is reported for ACE inhibitors and ARB. Compared to other antihypertensive drugs, these caused the lowest diabetes incidence. Calcium-channel-antagonists were neutral position.

The incidence of a treatment-induced type-2 diabetes depended on the different substance classes. It differed between the various publications. The diabetes incidence in the course of treatment with calcium-channel-antagonists varies from 0.9 % to 2.0 % per year, for ACE inhibitors from 1.0, 1.1 % and 1.7 % per year. The annual incidence with thiaziddiuretics and beta-blockers was partly reported as a combined incidence. It ranged from 1.0 % over 1.1 % to 1.2 %. If only thiaziddiuretics were considered, the incidence amounted to 2.4 % and for beta-blockers from 1.7 % to 3.0 %. The rate of new-onset diabetes differed in the studies because they were sometimes combined with other antihypertensive drugs and no monotherapy was considered. In this respect, it was difficult to assign the annual incidence to the different substance classes. Independent from the substance class, the incidence was estimated at 1.7 % annually.

Furthermore, it is significant that a reduction in insulin sensitivity was responsible for the development of diabetes mellitus. Diabetes mellitus often occurred under insulin resistant conditions like obesity, hypertension, heart failure, and metabolic syndrome. Overall, three identified publications informed about factors promoting new-onset diabetes in the course of an antihypertensive treatment: Hispanic ethnicity or afro-Americans, left-ventricular hypertrophy, stroke or transitoric ischemic attacks (TIA),

conditions after coronary revascularisation, hypercholesteremia, high body-mass-index and high systolic blood pressure.

Two publications reported on the cost-effectiveness of ARB as a monotherapy or in combination with calcium-channel-blockers compared to diuretics alone or in combination with beta-blocker. The first publication compared economic outcomes of calcium-channel-blockers and beta-blockers with regard to the development of new-onset diabetes. Treatment with the ARB candesartan lead to savings in total costs of 549 US-Dollar per patient and in incremental costs of 30,000 US-Dollar per diabetes mellitus avoided. In the second publication, costs to the amount of 18,965 Euro in Great Britain and 13,210 Euro in Sweden were quoted for an avoided event. The treatment with calcium-channel-blockers compared to beta-blockers was proven to be more cost-effective.

No publications were identified regarding ethical, social and legal aspects. These aspects are discussed in the following section.

Discussion

The answer of the first medical objective: *which class of antihypertensive agents promotes the development or the manifestation of type-2 diabetes mellitus?* was documented with a high level of evidence. Nevertheless the studies were heterogenic towards inclusion criteria, primary endpoints, and study duration. None of the identified studies were conducted in Germany, which makes the transferability of the results, especially economic results, difficult. Most of the studies were conducted in the United States and the results were not stratified for ethnicity. It was possible to identify whether a drug-induced diabetes mellitus was reversible after discontinuing the drug or changing the substance class. Evidence was given in the STAR-LET study, where patients with new-onset diabetes and antihypertensive therapy with ARB and thiaziddiuretics received normal glucose levels after changing to another combination of antihypertensive drugs. Further studies are required to address this issue thoroughly.

The two identified economic publications let assume that newer antihypertensive drugs (ARB, calcium-channel-blockers) compared to beta-blockers and diuretics are cost-effective in the long term with regard to less new-onset diabetes. For ACE inhibitors, no publications were found. From the medical publications of this report it was concluded that ACE inhibitors cause fewer new-onset diabetes than diuretics and beta-blockers and therefore also lead to cost savings by avoiding diabetes and its complications.

For Germany, no data concerning the cost-effectiveness of antihypertensive drugs with regards to the development of diabetes are available. To assess cost-effectiveness, studies with an adequate duration to also consider cardiovascular events due to hypertension as well as diabetes are required. In a health economic model, the lifetime treatment with antihypertensive drugs should also be regarded to show the costs of the different therapy strategies in comparison to lifetime costs of diabetes mellitus and its complications.

Not only from a medical or economical but also from an ethical viewpoint, it is debateable if it is reasonable to treat patients with diuretics and/or beta-blockers if they have risk factors other than hypertension for developing diabetes mellitus. The antihypertensive therapy aims are avoiding cardiovascular events and cardiovascular mortality. The therapeutic benefit of the antihypertensive treatment has to be weighed against the risk of developing diabetes mellitus. Diabetes itself is also associated with a higher risk for cardiovascular events and leads to death if left untreated. It remains to treat patients at risk for cardiovascular events with drugs, which promote conditions which could again increase this risk. Is it justifiable to treat hypertension and accept the development of diabetes?

According to the guidelines of the German Hypertension League (Deutsche Hochdruckliga e. V.) and the German Society of Hypertension (Deutsche Hypertonie Gesellschaft), diuretics and beta-blockers should not be prescribed for patients with metabolic syndrome or rather with different specific manifestations of the metabolic syndrome.

Regarding legal aspects, non-compliance of these guidelines may be regarded as a treatment error. A treatment error only occurs when the error leads to impairment (development of diabetes) and the patient is able to prove the causality. This might be difficult, unless the patient was not informed

adequately about the possible risk of developing diabetes mellitus in the course of treatment with diuretics and/or beta-blockers.

Conclusions/recommendations

Antihypertensive treatment has a significant influence on the incidence of diabetes mellitus, whereas the incidence is higher for patients treated with diuretics or beta-blockers than for patients treated with calcium-channel-blockers, ACE inhibitors and ARB. This effect is much stronger when both substance classes are used in combination. The results of the identified publications within this report show a medically relevant limitation for the use of diuretics and beta-blockers.

Patients with insulin-resistant states, hypertension, impaired plasmaglucoese, obesity and heart failure should preferably be treated with ACE inhibitors and ARB.

Further research is required to confirm the role of ACE inhibitors and ARB in the prevention of type-2 diabetes and to assess the risk for cardiovascular events and mortality due to drug-induced diabetes.

From a health economic point of view, evidence is lacking regarding the cost-effectiveness of the newer antihypertensive drugs in Germany. To gain reliable data, health economic studies and health economic models in a German setting have to be conducted. Based on costs for diabetes mellitus and its complications, the assumption is made that the use of antihypertensive drugs, which cause a lower diabetes incidence, can also be considered cost-effective for the German health care system.

Hauptdokument

1 Gesundheitspolitischer Hintergrund

Aufgrund kontinuierlich steigender finanzieller Belastungen der gesetzlichen Krankenversicherungen (GKV), u. a. infolge des medizinischen Fortschritts und der demografischen Entwicklung, bestehen seit Jahren Bemühungen, die Kosten vor allem auch für Arzneimittel zu senken. Mit zahlreichen Reformen wurde von Seiten des Gesetzgebers versucht, die Ausgabensteigerungen in Diagnostik und Therapie zu begrenzen. Dabei sollten besonders die Behandlungsformen gefördert werden, die sowohl kurz- als auch langfristig zu einem kosteneffektiven Ergebnis führen.

Besonders chronische Erkrankungen verursachen einen immer größer werdenden Anteil an den Ausgaben der Gesundheits- und Sozialversicherungssysteme. So gehört beispielsweise der Typ-2-Diabetes mellitus als chronische Erkrankung zu den teuersten Stoffwechselstörungen.

Neben Adipositas, einer gestörten Glukosetoleranz, Insulinresistenz und Dyslipidämie stellt der arterielle Hypertonus als Komponente des metabolischen Syndroms einen weiteren Risikofaktor für die Entwicklung eines Diabetes mellitus dar.

Eine Reihe etablierter und gut wirksamer antihypertensiver Medikamente verschiedener Wirkstoffgruppen steht heute für eine effektive Blutdruckkontrolle zur Verfügung. Die primären Effekte einer solchen Therapie sind die Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität sowie die Prävention einer voranschreitenden chronischen Nierenerkrankung. Doch spielen neben diesen Primäreffekten, besonders vor dem Hintergrund einer deutlich steigenden Prävalenz des metabolischen Syndroms und der Glukosestoffwechselstörungen, die Stoffwechseleffekte der einzelnen Substanzklassen eine immer wichtigere Rolle.

In Untersuchungen kann diesbezüglich beobachtet werden, dass bei einigen Patienten die antihypertensive Therapie, vor allem die hoch dosierte Gabe von Diuretika oder Betablockern, zu einem Anstieg der Plasmaglukose, der Triglyceride oder des Cholesterols führte. In Anbetracht dessen sollten die nicht unerheblichen Stoffwechseleffekte der verschiedenen Antihypertensiva mehr Beachtung bei der Therapiestaltung finden, da anderenfalls nicht nur die Erkrankung selbst, sondern auch deren medikamentöse Behandlung die Entstehung eines Diabetes mellitus beeinflussen kann, vor allem, wenn bereits eine Prädisposition durch eine Glukoseintoleranz o. ä. besteht.

Eine Metaanalyse von Elliott et al.¹⁵ zeigt, dass Angiotensin-Umwandlungsenzymhemmer (Angiotensin Converting Enzym/ACE-Hemmer) und Angiotensin-Rezeptorblocker (ARB) günstige Effekte auf den Glukosestoffwechsel mit einer Reduktion der Rate eines neu diagnostizierten Diabetes mellitus entfalten. Ältere Antihypertensiva (Diuretika, Betablocker) hingegen wirken sich negativ auf den Glukosestoffwechsel aus und fördern somit die Entstehung eines Diabetes mellitus¹⁵.

Das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) ist seit 2005 mit einer vergleichenden Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essenzieller Hypertonie beauftragt. Berücksichtigt werden die Endpunkte Mortalität, Myokardinfarkte, Herzinsuffizienz und Schlaganfälle. Die Entwicklung eines Diabetes mellitus unter verschiedenen Wirkstoffgruppen der Antihypertensiva ist nicht Schwerpunkt dieser Nutzenbewertung. Der vorliegende Health Technology Assessment (HTA)-Bericht im Auftrag der Deutschen Agentur für HTA (DAHTA) des Deutschen Instituts für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) untersucht, welche antihypertensiven Wirkstoffgruppen im Einzelnen die Manifestation des Typ-2-Diabetes mellitus fördern und bei welchen Wirkstoffgruppen zur Behandlung der primären arteriellen Hypertonie sich der Einsatz langfristig kosteneffektiver gestaltet.

2 Wissenschaftlicher Hintergrund

2.1 Hypertonie – Definition und Klassifikation

Hypertonie bezeichnet die Erhöhung eines Drucks oder einer Spannung über die Norm⁴⁷. Im engeren Sinne ist hiermit der Bluthochdruck (arterielle Hypertonie) gemeint. Nach Definition der Weltgesundheitsorganisation (WHO) liegt eine Hypertonie vor, wenn der systolische Druck mehr als 160 mmHg und der diastolische Wert mehr als 95 mmHg beträgt (entspricht 21,3 bzw. 12,7 kPa). Als Grenzwerte werden allgemein Werte von systolisch ≥ 140 mmHg (18,7 kPa) und ≥ 90 mmHg (12 kPa) angesehen. Für die Diagnose müssen mindestens dreimal erhöhte Blutdruckwerte an mindestens zwei verschiedenen Tagen gemessen werden.

Die Hypertonie gilt als Risikofaktor arteriosklerotischer Gefäßerkrankungen. Beobachtungsstudien der 1970er und 1980er Jahre sowie auch der 1990er Jahre zeigen auf, dass sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck in einer engen Beziehung mit dem Risiko eines Schlaganfalls und koronaren Herzkrankheiten stehen^{31, 38}. Dabei ist die Beziehung zwischen systolischem Blutdruck und relativem Risiko eines Schlaganfalls stärker als die zum relativen Risiko einer koronaren Herzkrankheit, wobei jedoch die Sterblichkeit durch die koronare Herzkrankheit mengenmäßig die dominierende Folge der Hypertonie darstellt⁴².

Durch den engen linearen Zusammenhang zwischen dem kardiovaskulären Risiko und der Höhe des Blutdrucks sollte sich die Definition der Hypertonie nicht nur nach den Schwellenwerten (Tabelle 1: Definition und Klassifikation der Hypertonie (mmHg)) richten, sondern auch das individuelle Risiko des Patienten berücksichtigen.

Tabelle 1: Definition und Klassifikation der Hypertonie (mmHg)

Kategorie	Systolisch	Diastolisch
Optimal	< 120	< 80
Normal	120-129	80-84
Hoch normal	130-139	85-89
Grad 1 Hypertonie (leicht)	140-159	90-99
Grad 2 Hypertonie (mittelschwer)	160-179	100-109
Grad 3 Hypertonie (schwer)	≥ 180	> 110
Isolierte systolische Hypertonie	≥ 140	< 90

Dementsprechend ist ein hoch normaler Blutdruck bei einem Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko bereits als Hypertonie zu bewerten, während er bei Patienten mit niedrigem Risikoprofil als akzeptabel gilt. In den deutschen Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie der Deutschen Hypertonie Gesellschaft, Deutsche Hochdruckliga e. V. (DHL[®])⁴² wird die Klassifikation anhand der Stratifizierung des kardiovaskulären Gesamtrisikos berücksichtigt (Tabelle 2: Klassifikation in Abhängigkeit des kardiovaskulären Gesamtrisikos).

Tabelle 2: Klassifikation in Abhängigkeit des kardiovaskulären Gesamtrisikos

Andere Risikofaktoren und Krankheitsgeschichte	Normal SBD 120-129 mmHg oder DBD 80-84 mmHg	Hoch normal SBD 130-139 mmHg oder DBD 85-89 mmHg	Grad 1 SBD 140-159 mmHg oder DBD 90-99 mmHg	Grad 2 SBD 160-179 mmHg oder DBD 100-109 mmHg	Grad 3 SBD ≥ 180 mmHg oder DBD ≥ 110 mmHg
Keine anderen Risikofaktoren	Durchschnittliches Risiko	Durchschnittliches Risiko	Mäßig erhöhtes Risiko	Mäßig erhöhtes Risiko	Stark erhöhtes Risiko
1 bis 2 Risikofaktoren	Leicht erhöhtes Risiko	Leicht erhöhtes Risiko	Mäßig erhöhtes Risiko	Mäßig erhöhtes Risiko	Sehr stark erhöhtes Risiko

Tabelle 2: Klassifikation in Abhängigkeit des kardiovaskulären Gesamtrisikos – Fortsetzung

3 oder mehr Risikofaktoren oder Endorganschäden oder DM oder MS	Mäßig erhöhtes Risiko	Stark erhöhtes Risiko	Stark erhöhtes Risiko	Stark erhöhtes Risiko	Sehr stark erhöhtes Risiko
Klinisch manifeste kardiovaskuläre Erkrankung	Sehr stark erhöhtes Risiko	Sehr stark erhöhtes Risiko	Sehr stark erhöhtes Risiko	Sehr stark erhöhtes Risiko	Sehr stark erhöhtes Risiko

„Erhöht“ bedeutet, dass das Risiko höher als durchschnittlich ist. DBD = Diastolischer Blutdruck. DM = Diabetes mellitus. MS = Metabolisches Syndrom. SBD = Systolischer Blutdruck.

Die Bezeichnungen leicht erhöhtes, mäßig erhöhtes, stark erhöhtes und sehr stark erhöhtes Risiko nach Kriterien der Framingham-Studie³ werden in dieser Klassifikation verwendet, um das ungefähre absolute Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung über die folgenden zehn Jahre von weniger als 15 %, 15 bis 20 %, 20 bis 30 % bzw. mehr als 30 % oder eines absoluten Risikos für eine tödliche kardiovaskuläre Erkrankung von weniger als 4 %, 4 bis 5 % bzw. über 8 % abzuschätzen⁴².

Risikofaktoren, Endorganschäden, Diabetes mellitus und Begleiterkrankungen liegen dieser Risikostratifikation zugrunde. Neben der Höhe des systolischen und diastolischen Blutdrucks zählen zu den Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen insbesondere das Alter (Männer (M) > 55 Jahre, Frauen (F) > 65 Jahre), Rauchen, Dyslipidämie (Gesamtcholesterin > 5,0 mmol/l (> 190 mg/dl) oder LDL-Cholesterin (LDL = Low Density Lipoprotein) > 3 mmol/l (> 115 mg/dl) oder HDL-Cholesterin (HDL = High Density Lipoprotein) M < 1,0, F < 1,2 mmol/l (M < 40, F < 48 mg/dl) oder Triglyceride > 1,7 mmol/l (150 mg/dl)), positive Familienanamnese der frühzeitigen kardiovaskulären Erkrankungen (im Alter von < 55 Jahre bei M und < 65 Jahre bei F), Bauchfettleibigkeit (Bauchumfang: M ≥ 102 cm, F ≥ 88 cm) sowie einer Nüchtern-Plasmaglukose von 5,6 bis 6,9 mmol/l (102 bis 125 mg/dl) oder eine pathologische Glukosetoleranz. Ein metabolisches Syndrom liegt vor, wenn drei oder mehr der Risikofaktoren Bauchfettleibigkeit, pathologischer Wert für Plasmaglukose, Blutdruck > 130/85 mmHg, gesenktes HDL-Cholesterin und erhöhte Triglyceride vorliegen⁴².

2.2 Ätiologie

Nach der Krankheitsentstehung werden zwei Formen der Hypertonie unterschieden: die primäre (essenzielle) Hypertonie und die sekundäre Hypertonie, die auf eine andere Erkrankung zurückzuführende Hypertonie (z. B. endokrine, renale, pulmonale oder kardiovaskuläre Hypertonie) (Tabelle 3: Ursachen der Hypertonie).

Tabelle 3: Ursachen der Hypertonie

Ursache	Anteil
Primär	
Erbliche Anlage und äußere Risikofaktoren	90 bis 95 %
Übergewicht	30 %
Alkohol	15 %
Sekundär	
Nierenerkrankungen	3 bis 5 %
Innersekretorische Erkrankungen (Nebenniere)	0,5 %
Medikamente (Pille, Cortison u. a.)	1 %

Die primäre Hypertonie ist ohne nachweisbare Ursache, wobei die Diagnose erst nach Ausschluss sekundärer Formen gestellt werden kann. Sie wird durch einen erhöhten Spannungswiderstand infolge anfänglich rein funktioneller, später organischer Engstellung der arteriellen Gefäße und durch familiär-erbliche Disposition, Konstitution, Bewegungsarmut und seelische Belastungen (z. B. Stress) begünstigt²⁴.

Beide Formen können durch das hypertensive Syndrom (Kopfschmerzen, Müdigkeit, Leistungsmin-derung) geprägt sein.

2.3 Epidemiologie

Weltweit ist die Hypertonie direkt für über 50 % der Todesfälle durch Schlaganfälle und für circa 25 % der Todesfälle durch koronare Herzkrankheit verantwortlich⁴⁸. Ein Rückgang der Prävalenz ist in den letzten Jahrzehnten zu verzeichnen. Dennoch ist die Prävalenz der Hypertonie weiterhin hoch und wird auch weiter ansteigen. Dieses ist zum einen auf die demografische Entwicklung zurückzuführen, denn ältere Menschen sind häufiger von Hypertonie betroffen als Jüngere. Das Lebenszeitrisko, eine Hypertonie zu entwickeln, beträgt bei der Gruppe der über 55-Jährigen circa 90 %⁵³. Zum anderen steigt in den westlichen Industriestaaten die Prävalenz der Adipositas, die ebenfalls mit einer Blutdruckerhöhung einhergeht.

Hypertonie ist auch in Deutschland weit verbreitet. Im Rahmen des Bundesgesundheits-Surveys 1998 wird ermittelt, dass circa jeder zweite Erwachsene im Alter von 18 bis 79 Jahren betroffen ist (Hypertonie \geq 140/90 mmHg), wobei die systolischen und diastolischen Werte bei M durchschnittlich höher liegen als bei F. Unter Berücksichtigung verschiedener Altersklassen zeigt sich, dass mit zunehmendem Alter die mittleren systolischen Blutdruckwerte steigen und die diastolischen Blutdruckwerte in der Altersklasse der 70- bis 79-Jährigen leicht abnehmen⁵².

In Deutschland ist die Prävalenz der Hypertonie im Vergleich zu anderen europäischen Staaten und Nordamerika am höchsten⁵⁷. Sie liegt bei 55,3 % der 35- bis 64-jährigen Bevölkerung, gefolgt von Finnland (48,7 %), Spanien (46,8 %), England (41,7 %), Schweden (38,4 %) und Italien (37,7 %). Die Prävalenz in Deutschland ist doppelt so hoch wie in den USA (27,8 %) und Kanada (27,4 %)⁵⁸, was an einem geringeren Anteil von Personen liegt, die eine antihypertensive Behandlung bekommen (Tabelle 4: Prävalenz der Hypertonie im internationalen Vergleich (Frauen und Männer zwischen 35 bis 64 Jahren, altersadjustiert))⁵⁸. Die nach Geschlechtern adjustierte Prävalenz beträgt in Deutschland bei M 60,2 % und bei F 50,3 %.

Tabelle 4: Prävalenz der Hypertonie im internationalen Vergleich (Frauen und Männer zwischen 35 bis 64 Jahren, altersadjustiert)

Land	Prävalenz (%)			Hypertoniker mit antihypertensiver Therapie in (%)
	Gesamt	Männer	Frauen	
Nordamerika	27,6	30,4	24,8	44,4
Kanada	27,4	31,0	23,8	36,3
USA	27,8	29,8	25,8	52,2
Europa	44,2	49,7	38,6	26,8
Deutschland	55,3	60,2	50,3	26,0
England	41,7	46,9	36,5	24,8
Finnland	48,7	55,7	41,6	25,0
Italien	37,7	44,8	30,6	32,0
Schweden	38,4	44,8	32,0	26,2
Spanien	46,8	49,0	44,6	26,8

Eigene Darstellung nach Wolf-Maier et al.⁵⁸

2.4 Behandlung der Hypertonie

2.4.1 Ziel der Behandlung

Der Blutdruck sollte bei allen Hypertonikern auf mindestens 140/90 mmHg reduziert werden. Bei Diabetikern und Hypertonikern mit hohem und sehr hohem kardiovaskulärem Risiko sollte der Zielblutdruck weniger als 130/80 mmHg betragen. Das primäre Ziel der Behandlung der Hypertonie ist eine maximale und langfristige Reduktion des kardiovaskulären Morbiditäts- und Mortalitätsrisikos zu erreichen^{40, 42}. Um das kardiovaskuläre Risiko zu senken, ist nicht nur die Behandlung der Hypertonie indiziert, sondern ebenso die Behandlung aller identifizierten und therapeutisch beeinflussbaren Risikofaktoren⁴².

2.4.2 Beginn der antihypertensiven Therapie

Der Beginn der antihypertensiven Behandlung basiert auf zwei Kriterien:

1. Höhe des systolischen und diastolischen Blutdrucks
2. Höhe des kardiovaskulären Risikos

Bei allen Patienten mit Bluthochdruck ist eine Veränderung der Lebensweise indiziert. Diese umfasst vor allem:

- die Raucherentwöhnung,
- die Gewichtsreduktion,
- die Verminderung des Alkoholkonsums,
- körperliche Bewegung und Sport,
- Reduktion des Kochsalzkonsums und
- Reduktion der Zufuhr von tierischen Fetten und gesättigten Fettsäuren.

Entscheidendes Kriterium für den Beginn der medikamentösen Therapie ist das kardiovaskuläre Risiko des Patienten. Nach den Empfehlungen der Hochdruckliga und den Darstellungen in den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Hypertonie (ESH) und der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) ist demnach eine medikamentöse Therapie auch bei normal hohem Blutdruck (systolisch 130 bis 139 mmHg oder diastolisch: 85 bis 89 mmHg) indiziert, wenn ein sehr stark erhöhtes kardiovaskuläres Gesamtrisiko vorliegt^{40, 42}. Bei Grad 1 und 2 (systolisch: 140 bis 179 mmHg oder diastolisch: 90 bis 109 mmHg) wird bei sehr stark und stark erhöhtem Risiko ein sofortiger Beginn mit Antihypertensiva empfohlen. Bei mäßig erhöhtem oder leicht erhöhtem Risiko wird zunächst mit der Veränderung der Lebensweise für einige Wochen bis Monate begonnen und erst nach Fortbestehen hoher Blutdruckwerte die medikamentöse Therapie eingeleitet. Für Patienten mit einer Hypertonie Grad 3 (systolisch: ≥ 180 oder diastolisch: ≥ 110 mmHg) ist ein sofortiger Beginn der medikamentösen Therapie sowie eine Veränderung der Lebensweise angezeigt. Ebenso sind andere Risikofaktoren oder Krankheiten zu behandeln.

2.4.3 Medikamentöse antihypertensive Therapie

Die medikamentöse antihypertensive Therapie führt zu einer signifikanten Abnahme der gesamt-kardiovaskulären Letalität bei Patienten mit systolisch-diastolischer Hypertonie sowie bei Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie und bewirkt eine relative Abnahme der Schlaganfälle^{10, 51}. Zur medikamentösen Behandlung des Bluthochdrucks stehen in erster Linie Betablocker, Diuretika, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer und ARB zur Verfügung.

Diuretika senken das Blutvolumen. Es werden verschiedene Typen unterschieden, die in der Behandlung der Hypertonie Anwendung finden:

- Schleifendiuretika (Bumetanid, Etacrynsäure, Furosemid, Piretanid, Torasemid). Sie bewirken eine reversible Hemmung eines Natrium-Chlorid-Kalium-Transportsystems (Na⁺Cl⁻-Carrier-systems) am aufsteigenden Teil der Henle'schen Schleife.
- Kaliumsparende Diuretika (Amilorid, Triamteren). Sie blockieren die Natriumkanäle am spätdistalen Tubulus und am Sammelrohr, hemmen die Natriumrückresorption und führen dadurch zu einer verminderten Kaliumsekretion.
- Thiaziddiuretika (Chlorthalidon, Hydrochlorothiazid, Indapamid, Xipamid) bewirken eine reversible Hemmung des Natrium-Chlorid-Kotransports am frühdistalen Tubulus, eine Hemmung der Carboanhydrase und eine Verminderung der glomerulären Filtrationsrate.

Betablocker sind Arzneistoffe, die im Körper an Betarezeptoren als inverse Agonisten wirken und somit die Wirkung von Stresshormonen (Adrenalin und Noradrenalin) hemmen. Durch Herabsetzen der Basalaktivität bewirken sie eine Reduktion des Pulsschlags und eine Senkung des Blutdrucks.

Es werden unterschieden:

- Selektive Betablocker (Acebutolol, Atenolol, Bisoprolol, Celiprolol, Esmolol, Metoprolol, Nebivolol) und

- Nicht-selektive Betablocker (Alprenolol, Bupramolol, Carvedilol, Oxprenolol, Pindolol, Propranolol, Sotalol, Timolol).

Kalziumantagonisten senken den Sauerstoffbedarf des Herzmuskels. Sie reduzieren den Gefäßwiderstand durch Dilatation der Gefäße. Es werden drei Typen unterschieden:

- Dihydropyridine (Nifedipin-Typ)
- Phenylalkylamine (Verapamil-Typ)
- Benzothiazepine (Diltiazem-Typ)

ACE-Hemmer inaktivieren das Enzym, das Angiotensin I in Angiotensin II umwandelt. Somit wird eine Abnahme der Angiotensin-II-Konzentration auch an den Angiotensinrezeptoren (AT1 und AT2) erreicht. Dadurch sinkt der Blutgefäßtonus und der Blutdruck nimmt ab. Häufige Vertreter der ACE-Hemmer sind Captopril, Enalapril, Lisinopril und Ramipril.

ARB entsprechen etwa der blutdrucksenkenden Wirkung der ACE-Hemmer. Angiotensin II ist ein körpereigenes Hormon, das durch die Katalyse des ACE aus Angiotensin I entsteht⁵⁹. Vertreter der ARB sind Candesartan, Eprosartan, Irbesartan, Losartan, Olmesartan, Telmisartan und Valsartan.

3 Forschungsfragen

3.1 Klinische Fragestellungen

Die klinischen Fragestellungen dieses Berichts zielen auf die vergleichende Beurteilung der verschiedenen Antihypertensiva hinsichtlich ihrer diabetogenen Wirkung in den jeweiligen Studien ab.

- Welche Wirkstoffgruppen zur Behandlung der Hypertonie fördern die Entwicklung bzw. Manifestation eines Typ-2-Diabetes mellitus?
- Wie unterscheiden sich die Wirkstoffe/Wirkstoffgruppen zur Behandlung der Hypertonie hinsichtlich ihrer diabetogenen bzw. nichtdiabetogenen Wirkung?
- Mit welcher Inzidenz tritt der behandlungsinduzierte Typ-2-Diabetes mellitus auf?
- Wie wird ein unter antihypertensiver Therapie entstandener Typ-2-Diabetes mellitus klinisch bewertet?
- Welche Faktoren begünstigen die Entstehung eines Typ-2-Diabetes mellitus unter antihypertensiver Therapie bzw. welche Faktoren verstärken die diabetogene Wirkung der Antihypertensiva?

3.2 Ökonomische Fragestellungen

Die ökonomischen Fragestellungen zielen auf eine vergleichende Bewertung der ökonomischen Folgen der betrachteten Medikamente zur Behandlung der Hypertonie mit diabetogener bzw. nichtdiabetogener Wirkung.

- Sind nichtdiabetogene Medikamente in der Behandlung der Hypertonie kosteneffektiv?
- Sind antidiabetogene Medikamente in der Behandlung der Hypertonie langfristig kosteneffektiv?
- Welche Faktoren müssen bei der Beurteilung der Kosten-Effektivität hinzugezogen werden und wie sind sie zu bewerten?
- Bei welcher Zielgruppe gestaltet sich der Einsatz der Antihypertensiva mit diabetogener bzw. nichtdiabetogener Wirkung hauptsächlich kosteneffektiv?
- In welchem Maß nimmt der behandlungsinduzierte Typ-2-Diabetes mellitus Einfluss auf die Behandlungskosten der Grunderkrankung Hypertonie?

3.3 Ethische, juristische und soziale Fragestellungen

In diesem Bereich sollen folgende Fragestellungen beantwortet werden:

- Welche ethischen Aspekte sind zu berücksichtigen?
- Lassen sich aus den ethischen Überlegungen Schlüsse für die Anwendung der medikamentösen Therapie der Hypertonie für die Praxis ableiten?
- Werden soziale Aspekte in der Literatur beschrieben?
- Welche juristischen Aspekte sind zu berücksichtigen?

4 Methodik

4.1 Methodik der Literatursuche

Die Literaturrecherche erfolgt nach zwei unterschiedlichen Ansätzen:

- Durchführung einer systematischen Recherche in den Datenbanken des DIMDI
- Durchführung einer Handrecherche durch die Autoren.

Die Recherche erhebt dabei keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

4.1.1 Systematische Datenbankrecherche

Um eine Beurteilung der Diabetesentstehung unter antihypertensiver Therapie anhand der aktuellen Literatur durchführen zu können, wird auf Basis der Suchbegriffe und der Recherchestrategie am 14.10.2008 von Art & Data Communication im Auftrag des DIMDI die elektronische Datenbankrecherche in folgenden Datenbanken des DIMDI durchgeführt:

NHS-CRD-HTA (INAHTA); DAHTA-Datenbank (DAHTA); NHS economic evaluation database (NHSEED); NHS-CRD-DARE (CDAR94); Cochrane library (CDSR93); MEDLINE (ME00); EMBASE (EM00); AMED (CB85); BIOSIS Previews (BA00); MEDIKAT (MK77); Cochrane Library Central (CCTR93); German Medical Science (GA03); SOMED (SM78); CAB Abstracts (CV72); Index to Scientific and Technical Proceedings (II98); ETHMED (ED93); Global Health (AZ72); Deutsches Ärzteblatt (AR96); EMBASE Alert (EA08); SciSearch (IS00); CCmed (CC00); Social SciSearch (IN00); Karger-Verlagsdatenbank (KR03); Kluwer-Verlagsdatenbank (KL97); Springer-Verlagsdatenbank (SP97); Springer-Verlagsdatenbank-PrePrint (SPPP); Thieme-Verlagsdatenbank (TV01); Derwent Drug File (DD83); International Pharmaceutical Abstracts (IA70)

Angaben zu den Suchbegriffen und Recherchestrategie befinden sich im Anhang.

4.1.2 Handrecherche

Neben der systematischen Recherche wird von den Autoren eine Handrecherche nach den im Anhang dargestellten Suchbegriffen und den folgenden Kriterien durchgeführt. Ebenso werden die Literaturverzeichnisse relevanter Publikationen gesichtet. Ziel der Handsuche ist, weitere relevante Literatur zur Entstehung des Typ-2-Diabetes mellitus unter antihypertensiver Therapie einschließlich Literatur zu ökonomischen Auswirkungen in diesem Kontext zu identifizieren.

4.2 Methodik der Bewertung

4.2.1 Ein- und Ausschlusskriterien (Erstselektion)

In der ersten Sichtung werden Publikationen eingeschlossen, die folgende Kriterien erfüllen:

- Medikamentöse Behandlung der Hypertonie bei Erwachsenen mit folgenden Wirkstoffgruppen:
 - ACE-Hemmer z. B. Captoril, Enalapril, Lisinopril, Ramipril, Perindopril
 - Betablocker z. B. Acebutolol, Atenolol, Alprenolol, Bisoprolol, Carvedilol, Celiprolol, Enmolol, Nebivolol, Metoprolol, Oxprenolol, Pinodolol, Propranolol, Sotalol.
 - Angiotensin-II-Antagonisten (AT1-Rezeptorblocker, ARB), z. B. Candesartan, Irbesartan, Losartan, Sartan, Valsartan.
 - Diuretika: Thiazide, z. B. Chlortalidon, Clopamid, Hydrochlorthiazid, Hydroflimethiazid, Indapamid, Mefrusid, Methylchlorthiazid, Metolazon, Polythiazid, Trichlormethiazid, Xipamid oder
 - Kaliumsparende Diuretika, z. B. Amilorid, Triamteren
 - Kalziumantagonisten (Calcium-Channel Blockers), z. B. Amlodipin, Benzothiazepin, Dihydropyridin, Diltiazem, Felodipin, Isradipin, Nifedipin, Nisoldipin, Nitrendipin, Phenylalkylamin, Verapamil.
 - Alpha1-Rezeptorblocker, z. B. Alpha-Metyldopa, Clonidine, Dihydralazine, Minoxidil, Moxonidine.

- Publikationen, die sich mit der Entstehung des Typ-2-Diabetes mellitus, diabetogenen Effekten oder der Prävention des Typ-2-Diabetes mellitus unter Hypertoniebehandlung beschäftigen
- Publikationen, die nicht als Abstract vorliegen und deren Titel zu wenig Aufschluss gibt (zu wenige Informationen)
- Englisch- und deutschsprachige Publikationen.

Ausgeschlossen werden:

- Literaturquellen, die sich ausschließlich mit Diabetes mellitus beschäftigen
- Literaturquellen, bei denen keine zeitliche Unterscheidung in der Entstehung der Hypertonie und des Typ-2-Diabetes mellitus erkennbar ist
- Literaturquellen, bei denen die Entstehung des Typ-2-Diabetes mellitus nicht in Zusammenhang mit der Hypertoniebehandlung steht (z. B. nach Transplantation)
- Literaturquellen, bei denen Hypertonie als Komorbidität des Typ-2-Diabetes mellitus erwähnt wird.

Die Literaturrecherche zielt auf folgende Publikationstypen ab:

Systematische Übersichten (systematic Reviews, Metaanalysen), klinische Studien, HTA-Berichte mit Themenbezug zur Behandlung der Hypertonie/Diabetes mellitus, gesundheitsökonomische Studien.

4.2.2 Ein- und Ausschlusskriterien (Zweitselektion)

Zusätzlich zu den in Kapitel 4.2.1 aufgelisteten Ein- und Ausschlusskriterien erfolgt die Zweitselektion anhand der Vollpublikationen nach folgenden Kriterien:

Eingeschlossen werden

- Ab 1966 publizierte Literatur (ökonomische Studien ab 2003).
- Randomisierte kontrollierte Studien (RCT, d. h. Studien mit dem höchsten Evidenzgrad) bzw. Studien der bestverfügbaren Evidenz, wobei zumindest eine Kohorten- bzw. Fall-Kontrollstudie vorliegen muss.

Ausgeschlossen werden:

- Vor 1966 bzw. 2003 (ökonomische Studien) publizierte Literatur.
- Einzelfallstudien mit weniger als zehn Personen.
- Artikel, die mehrmals in unterschiedlichen Fachzeitschriften mit gleichen Erkenntnissen publiziert sind; in diesen Fällen wird der Ältere gewählt.
- Übersichtsartikel, sofern sie nicht systematisch sind.
- Kommentare/Editorials/Meeting Abstracts.
- Fallbeschreibungen.
- Tierexperimentelle Studien.

4.2.3 Kriterien zur Bewertung der nach Zweitselektion verbliebenen Literatur

Die Auswahl der Studien erfolgt unabhängig von zwei Wissenschaftlern unter Berücksichtigung der in 4.2.1 und 4.2.2 aufgeführten vorab definierten Ein- und Ausschlusskriterien.

Die nach der Zweitselektion verbliebene Literatur wird nach jenen Gesichtspunkten geordnet, die den Stand der Wissenschaft am zuverlässigsten wiedergeben. Die Bewertung der Publikationen erfolgt nach Evidenzstufen der Agency for Health Care Policy and Research (AHCPR 1992), übersetzt durch das Ärztliche Zentrum für Qualität in der Medizin²⁹ (Tabelle 5: Hierarchie der wissenschaftlichen Evidenz²⁹).

Tabelle 5: Hierarchie der wissenschaftlichen Evidenz

Ia	Evidenz aufgrund von Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien
Ib	Evidenz aufgrund mindestens einer randomisierten, kontrollierten Studie
IIa	Evidenz aufgrund mindestens einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisierung
IIb	Evidenz aufgrund einer gut angelegten, quasi-experimentellen Studie
III	Evidenz aufgrund gut angelegter, nicht experimenteller deskriptiver Studien (z. B. Vergleichsstudien, Korrelationsstudien, Fall-Kontrollstudien)
IV	Evidenz aufgrund von Berichten/Meinungen von Expertenkreisen, Konsensuskonferenzen und/oder klinischer Erfahrung anerkannter Autoritäten

Die Ergebnisdarstellung erfolgt separat für jede eingeschlossene Publikation unter Berücksichtigung methodischer Qualitätskriterien. Um die Studien im späteren Verlauf besser vergleichen und bewerten zu können, wird zunächst jede Publikation in tabellarischer Form dargestellt.

Ein Schwerpunkt liegt auf den Analysemethoden. Die Effekte müssen sorgfältig beschrieben sein. Gleiches gilt für die ökonomischen Studien. Hier wird darauf geachtet, dass Ermittlungen der Kosten ausreichend dargestellt sind. Ein weiterer Schwerpunkt liegt auf der Darstellung der Ergebnisse und dem Diskussionsteil der eingeschlossenen Studie.

Die Dokumentation der methodischen Qualität erfolgt anhand von Checklisten. Zur Beurteilung der methodischen Qualität von systematischen Reviews und Metaanalysen wird die QUORUM-Checkliste⁴¹ (QUORUM = Qualität in der Berichterstattung von Metaanalysen) verwendet. Für die Beurteilung von RCT kommt der Jadad-Score⁴³ zum Einsatz. Ökonomische Studien werden unter Berücksichtigung der Checklisten zur Beurteilung der methodischen Qualität gesundheitsökonomischer Verfahren und der German Scientific Working Group Technology Assessment for Health Care (German Scientific Working Group)⁴⁹ bewertet. Die Darstellung der methodischen Qualität von Kohortenstudien erfolgt mit der STROBE-Statement-Checkliste (STROBE = Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology) für Beobachtungsstudien⁵⁵ (siehe Anhang).

5 Ergebnisse

5.1 Quantitative Ergebnisse der Recherche

Ergebnis der Recherche: Anzahl der gefundenen Quellen

Auf der Grundlage der vorab definierten Suchbegriffe und der Recherchestrategie werden 2.404 medizinische, 511 ökonomische sowie 44 ethische bzw. juristische und keine soziale Veröffentlichungen zu dem Thema identifiziert.

Ergebnis der Erstselektion: Anzahl der ein- und ausgeschlossenen Quellen

Die Erstselektion erfolgt anhand der Titel und Abstracts. Doppelt identifizierte Treffer werden aus der Trefferliste entfernt. Liegen keine Abstracts vor, wird der Volltext bestellt, es sei denn die Publikation kann anhand eines eindeutigen Titels ausgeschlossen werden.

Nach Durchsicht der Titel und Abstracts werden 461 medizinische, 96 ökonomische Veröffentlichungen und eine ethisch/juristische Publikation als Volltexte bestellt. Davon sind zehn Publikationen doppelt bestellt, 13 Veröffentlichungen sind Ergänzungen zu bereits bestellten Publikationen. Insgesamt können 41 medizinische Publikationen nicht geliefert oder im Internet abgerufen werden. Für die Bewertung nach Volltexten liegen insgesamt 398 Vollpublikationen vor. Von den 96 bestellten ökonomischen Veröffentlichungen sind 37 doppelt angefordert, fünf nicht lieferbar bzw. können nicht im Internet abgerufen werden.

Ergebnis der Zweitselektion: Anzahl der ein- und ausgeschlossenen Literatur

Abbildung 1: Übersicht der ein- und ausgeschlossenen Publikationen gibt einen Überblick über die Anzahl der eingeschlossenen Publikationen nach Erst- und Zweitselektion, die getrennt nach medizinischen, ökonomischen und ethischen Publikationen dargestellt sind. Studien, die soziale und juristische Aspekte behandeln, werden in der systematischen Datenbankrecherche nicht identifiziert. Letztlich erfüllen 16 medizinische Veröffentlichungen, eine ökonomische und keine ethische Publikation der systematischen Datenbankrecherche, die zuvor definierten Einschlusskriterien. Über die Handsuche werden weitere 33 medizinische und zwei ökonomische Publikationen identifiziert, von denen 20 am 30.01.2009 vom DIMDI als Volltexte geliefert und neun intern beschafft werden. Die übrigen Publikationen werden aufgrund hoher Kosten nicht bestellt. Insgesamt werden 18 medizinische und eine ökonomische Publikation durch die Handsuche eingeschlossen.

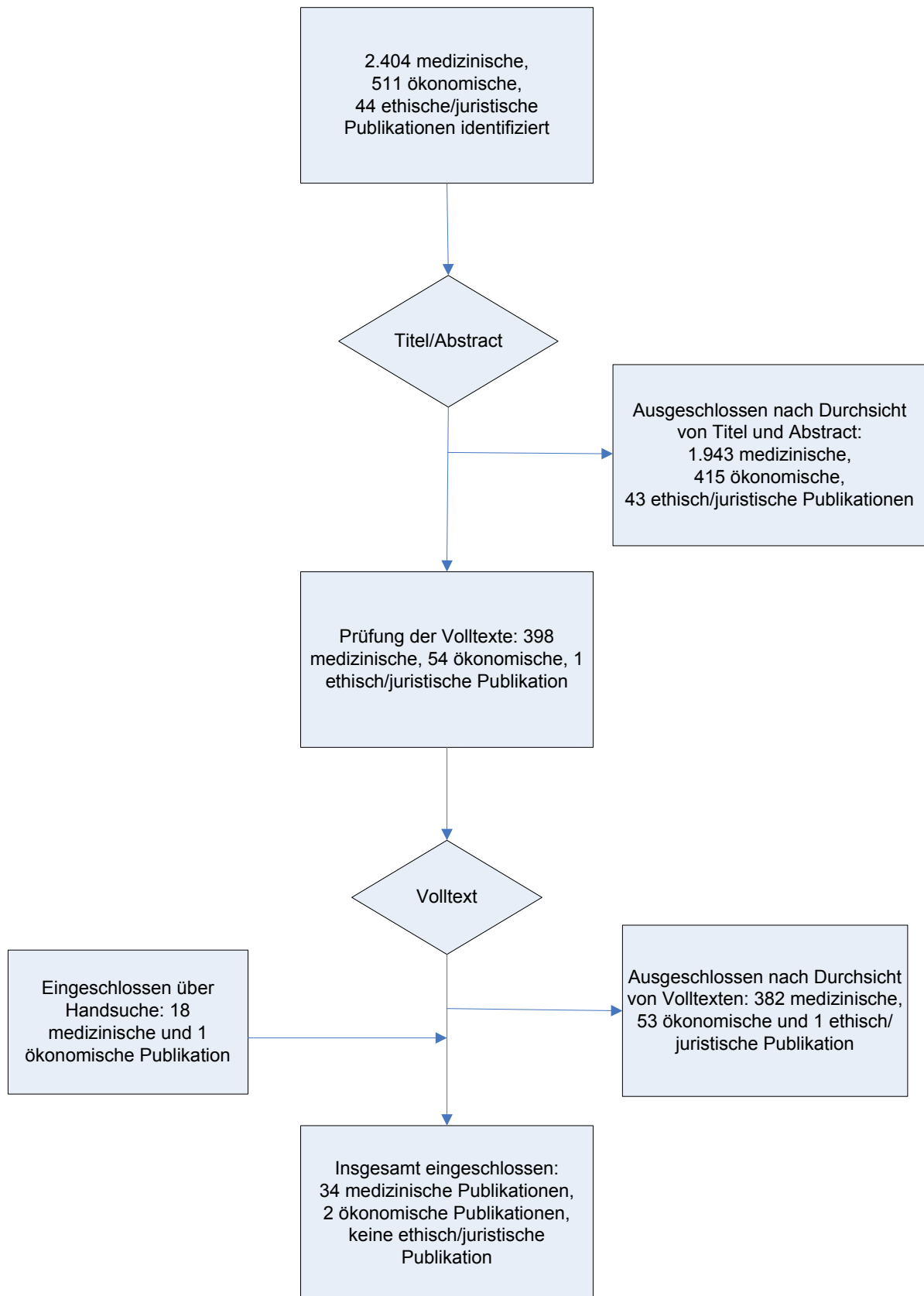


Abbildung 1: Übersicht der ein- und ausgeschlossenen Publikationen

5.2 Qualitative Ergebnisse

5.2.1 Eingeschlossene medizinische Publikationen

Die 34 identifizierten medizinischen Publikationen basieren auf sechs Metaanalysen, drei systematischen Reviews, 19 RCT, einer gut angelegten, kontrollierten Studie ohne Randomisierung, zwei quasi-experimentellen Studien sowie zwei Kohortenstudien und einer Fall-Kontrollstudie.

Tabelle 6: Charakteristika der ausgewählten medizinischen Publikationen (alphabetisch geordnet) zeigt einen Überblick über die eingeschlossenen Publikationen, die der Beantwortung der medizinischen Forschungsfragen dienen.

Tabelle 6: Charakteristika der ausgewählten medizinischen Publikationen (alphabetisch geordnet)

Autor	Jahr	Land	Wirkstoffgruppe	Fallzahl	Dauer	Evidenzgrad
Abuissa et al. ¹	2005	USA	ACE-Hemmer/ARB versus Placebo, Diuretika, BB, KA	116.220	Literatur 1990 bis 2004	Ia
Almgren et al. ²	2007	Schweden	Diuretika versus BB	7.494	28 Jahre	IIb
Bakris et al. ⁵	2008	USA	ACE-Hemmer/KA versus ARB/Diuretika	123	6 Monate	Ib
Bakris et al. ⁴	2006	USA	ACE-Hemmer/KA versus ARB/Diuretika	240	2 Jahre	Ib
Bangalore et al. ⁶	2007	USA	Betablocker, Thiaziddiuretika, Nicht-Diuretika	4.492	Literatur 1966 bis 2006	Ia
Berglund et al. ⁷	1976	Schweden	Diuretika/BB	120	12 Monate	Ib
Bosch et al. ⁸	2006	Kanada	ACE-Hemmer versus Placebo	5.269	3 Jahre	Ib
Brown et al. ⁹	2000	Europa/ Israel	KA versus Diuretikum	6.321	2 Jahre	Ib
Cooper-DeHoff et al. ¹¹	2006	USA	KA versus BB	16.176	n. a.	Ib
Dahlöf et al. ¹²	2002	International	ARB versus BB	9.193	n. a.	Ib
Düsing et al. ¹³	2004	n. a.	BB, Diuretika	+	+	Ia
Elliot et al. ¹⁵	2007	International	ACE-Hemmer, ARB, KA, BB, Diuretika, Placebo	143.153	Literatur 1966 bis 2006	Ia
Gillespie et al. ¹⁶	2005	USA	ACE-Hemmer/ARB versus Placebo oder andere Antihypertensiva	66.608	Literatur 1966 bis 2004	Ia
Gress et al. ¹⁸	2000	USA	Thiaziddiuretika, ACE-Hemmer, BB, KA	12.550	6 Jahre	III
Gurwitz et al. ¹⁹	1993	USA	Alle Wirkstoffgruppen	8.005	9 Jahre	III
Hansson et al. ²¹	1999	Schweden	BB/Diuretika versus ACE-Hemmer versus KA	6.614	2 Jahre	Ib
Hansson et al. ²⁰	2000	Norwegen/ Schweden	KA versus Diuretika/BB	10.881	7 Jahre	Ib
Hansson et al. ²²	1999	Schweden/ Finnland	ACE-Hemmer versus Diuretika/BB	1.999	6,1 Jahre	Ib
Iaccarino et al. ²³	2005	USA	BB und andere Antihypertensiva	970	n. a.	IIa
Julius et al. ²⁶	2004	Schweden	ARB versus KA	15.245	4,2 Jahre	Ib
Kjeldsen et al. ²⁷	2006	International	ARB versus KA	9.995	Start 1999	Ib

Tabelle 6: Charakteristika der ausgewählten medizinischen Publikationen (alphabetisch geordnet) – Fortsetzung

Kostis et al. ²⁸	2005	USA	Thiaziddiuretika versus BB	4.723	6 Jahre	lb
Kuti et al. ³⁰	2007	USA	KA versus BB/Diuretika	99.006	Literatur 1966 bis 2006	la
Lindholm et al. ³⁴	2002	Skandinavien	ARB versus BB	9.193	4,8 Jahre	lb
Lindholm et al. ³⁶	2003	Schweden	ARB versus Diuretika	392	1 Jahr	lb
Lithell et al. ³⁷	2003	Schweden	ARB versus Placebo und andere Antihypertensiva	4.964	5 Jahre	la
Mason et al. ³⁹	2005	USA	Thiaziddiuretika, BB, KA, ACE-Hemmer	+	n. a.	la
Pepine et al. ⁴⁵	2003	USA	KA-basierte Therapie versus BB/Diuretika	22.576	6 Jahre	lb
Pepine et al. ⁴⁴	2004	USA	BB, Diuretika, KA, ACE-Hemmer, ARB	117.354	Literatur 1984 bis 2004	la
Pollare et al. ⁴⁶	1989	Schweden	ACE-Hemmer versus Hydrochlorothiazid	50	11 Monate	lb
Skarfors et al. ⁵⁰	1989	Schweden	BB, Diuretika versus keine Therapie	138	9 Jahre (7 bis 11 Jahre)	llb
Verdecchia et al. ⁵⁴	2004		Diuretika, KA, ACE-Hemmer	795	Start 1986	III
Yusuf et al. ⁶⁰	2000	Kanada	ACE-Hemmer versus Placebo	9.541	5 Jahre	lb
Zillich et al. ⁶¹	2006	USA	Diuretika, andere Antihypertensiva		Literatur 1966 bis 2006	la

+ In Abhängigkeit der betrachteten Studien.

ACE = Angiotensin-Umwandlungsenzym (Angiotensin converting enzyme). ARB = Angiotensin-Rezeptorblocker. BB = Betablocker. KA = Kalziumantagonist. n. a. = Nicht angegeben.

5.2.1.1 Überblick der Ergebnisse

Tabelle 7: Ergebnisse der Studien (geordnet nach Interventionsgruppen) zeigt die Ergebnisse der Studien geordnet nach der Interventionsgruppe im Überblick.

Behandlung mit Diuretika und Betablockern

Insgesamt acht Publikationen untersuchen eine antihypertensive Behandlung mit Diuretika und/oder Betablockern^{6, 7, 13, 22, 23, 28, 39, 61}. In den Publikationen von Düsing et al.¹⁴, Mason et al.³⁹, Hansson et al.²² zeigt sich, dass die Diabetesinzidenz in den Gruppen, die mit Diuretika/Betablockern behandelt werden, signifikant höher ist im Vergleich zu den mit „neueren“ Antihypertensiva (ARB, ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten) behandelten. Die Studie von Kostis et al.²⁸ untersucht die Diabetesentstehung unter Thiaziddiuretika im Vergleich zu Placebo. Auch in dieser Gruppe ist die Anzahl der Diabetesneuentstehungen höher als in der Placebogruppe (13 % versus 8,7 %). In den Publikationen von Bangalore et al.⁶ und Iaccarino et al.²³ wird die Diabetesinzidenz unter der Behandlung von Betablockern untersucht. Ein erhöhtes Risiko für eine Diabetesentstehung zeigt sich für Betablocker im Vergleich zu Placebo von 44 % und im Vergleich zu Nichtdiuretika von 19 bis 21 %, je nach Wirkstoffgruppe. Eine Senkung des Risikos von 26 % kann dargestellt werden, wenn Betablocker mit Thiaziddiuretika verglichen werden, wobei das relative Risiko 33 % beträgt⁶. Die Studie von Iaccarino et al. zeigt im Gegensatz dazu keine erhöhte Diabetesinzidenz unter Betablockern im Vergleich zu anderen Antihypertensiva²³. Die Veröffentlichungen von Berglund et al.⁷ und Zillich et al.⁶¹ stellen nicht konkret die Auswirkungen von Diuretika auf die Anzahl neu diagnostizierter Diabetes mellitus-Fälle dar, viel-

mehr untersuchen sie die Auswirkungen von Diuretika auf die Glukose- und Kaliumkonzentration, die wie vermutet an der Diabetesneuentstehung ursächlich beteiligt sind. Berglund et al. zeigen, dass Diuretika im Vergleich zu Betablockern keine Änderungen der Serumkaliumkonzentration hervorrufen, während Betablocker einen leichten Anstieg verursachen. In beiden Gruppen kann jedoch keine Änderung der Nüchternglukose-, Triglycerid-, oder Insulinkonzentration nachgewiesen werden⁷. Der Vergleich von Diuretika mit anderen Antihypertensiva zeigt hingegen eine signifikant inverse Beziehung zwischen Kalium- und Glukosekonzentration. Je geringer der Kaliumwert, desto höher ist die Glukosekonzentration⁶¹.

Behandlung mit ACE-Hemmern

Insgesamt vier Publikationen beschäftigen sich mit der Monotherapie von ACE-Hemmern und ihren Auswirkungen auf die Entwicklung eines Diabetes mellitus^{1, 8, 34, 60}. Alle Studien zeigen eine geringere Diabetesinzidenz im Vergleich zu Placebo, Diuretika und/oder Betablockern oder Kalziumantagonisten^{1, 8, 34, 60}. Die Studie von Pollare et al. beschäftigt sich mit den Auswirkungen von ACE-Hemmern auf die Glukose- sowie basale Insulinkonzentration, wobei ein Anstieg der Insulinsensitivität durch ACE-Hemmer dargestellt wird. Zwei Studien präsentieren die Ergebnisse von ACE-Hemmern kombiniert mit Kalziumantagonisten^{4, 5}. Die Diabetesentstehung ist in der Gruppe, die mit ACE-Hemmern und Kalziumantagonisten therapiert wird, geringer als in der Gruppe, die mit einer Kombination aus ARB und Thiaziddiuretika behandelt wird. Bei Umstellung der Gruppe von ARB kombiniert mit Thiaziddiuretika auf ACE-Hemmer in Kombination mit Kalziumantagonisten sind auch weniger Fälle von Diabetes mellitus zu verzeichnen, sodass die Autoren davon ausgehen, dass die Diabetesentstehung unter Antihypertensiva reversibel ist⁵.

Behandlung mit ARB

Acht Publikationen werden identifiziert, die u. a. darstellen, inwieweit ARB das Risiko einer Diabetesentstehung senken kann^{1, 12, 16, 26, 27, 33, 36, 37}. Von diesen acht Publikationen vergleichen zwei Studien ARB mit Kalziumantagonisten^{26, 27}, eine Publikation mit Placebo³⁷, zwei mit Betablockern^{12, 33} und eine mit Thiaziddiuretika³⁶. Zwei weitere Publikationen geben die Risikoreduktion für ACE-Hemmer und ARB im Vergleich zu Placebo und anderen Antihypertensiva an^{1, 16}. In allen Veröffentlichungen wird gezeigt, dass bei Behandlung mit ARB weniger Patienten einen Diabetes mellitus entwickeln.

Behandlung mit Kalziumantagonisten

Die Rolle der Kalziumantagonisten in Bezug auf eine Diabetesentstehung wird in fünf Publikationen beschrieben^{9, 11, 20, 30, 45}. Die Diabetesentstehung ist bei Kalziumantagonisten geringer als bei Diuretika und Betablockern. Auch in der Kombination Kalziumantagonist/ACE-Hemmer zeigt sich eine geringere Anzahl von Fällen mit neu entstandenem Diabetes mellitus als bei der Kombination von Betablocker/Thiaziddiuretika⁴⁵.

Behandlung mit verschiedenen Antihypertensiva im Vergleich zu keiner Arzneimitteltherapie

Drei Publikationen fassen in der Interventionsgruppe verschiedene Antihypertensiva zusammen und verglichen diese mit einer normotensiven Gruppe, die keine Antihypertensiva erhalten^{2, 18, 50}. Die Anzahl der neu entstandenen Diabetesfälle ist höher für diejenigen, die aufgrund der Hypertonie mit Antihypertensiva behandelt werden. Im Vergleich unter den einzelnen Wirkstoffgruppen der Antihypertensiva ist das Risiko für eine Diabetesentwicklung für Betablocker und Thiaziddiuretika höher als für andere Wirkstoffgruppen wie ACE-Hemmer, ARB und Kalziumantagonisten und am höchsten für die Kombination aus Betablockern und Thiaziddiuretika. Eine weitere Studie von Gurwitz et al.¹⁹ zeigt, dass die Initiierung einer antiglykämischen Therapie häufiger auftritt bei Patienten, die mit Antihypertensiva behandelt werden. Dabei ist das Risiko besonders groß, wenn ein Therapieschema verwendet wird, das verschiedene Antihypertensiva einschließlich Thiaziddiuretika berücksichtigt. Eine Kohortenstudie von Verdecchia et al.⁵⁴ untersucht den prognostischen Wert der Diabetesentstehung unter antihypertensiver Behandlung mit Thiaziddiuretika, Betablockern, ACE-Hemmern, Kalziumantagonisten, Alphablockern allein oder in verschiedenen Kombinationen. Insgesamt werden 30,4 % der Patienten

ohne Arzneimittel behandelt, 11,1 % mit Diuretika, 19,2 % mit Betablockern allein oder in Kombination mit anderen Wirkstoffgruppen und 39,2 % mit ACE-Hemmern und/oder Kalziumantagonisten. Patienten, die im Verlauf der Studie einen Diabetes entwickeln, werden häufiger oder länger mit Diuretika, Kalziumantagonisten oder ACE-Hemmern behandelt als die Patienten, die keinen Diabetes mellitus entwickeln. Aufgrund einer fehlenden Kontrollgruppe und Analyse vorheriger Risikofaktoren sind diese Ergebnisse nur deskriptiv zu sehen.

Diabetesentstehung unter antihypertensiver Behandlung mit Betablockern, Diuretika, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmern und ARB in systematischen Reviews

In zwei systematischen Reviews wird die Diabetesentstehung unter medikamentöser Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen untersucht^{15, 44}. Die Behandlung mit ACE-Hemmern, ARB und Kalziumantagonisten im Vergleich zu Betablockern und Thiaziddiuretika führt zu weniger neuen Diabetesfällen.

Tabelle 7: Ergebnisse der Studien (geordnet nach Interventionsgruppen)

Autoren	Interventionsgruppe	Kontrollgruppe	Ergebnisse
Düsing et al. (2007) ¹³	Diuretika, BB (ACE)	ACE, ARB, KA (Placebo)	Signifikant höhere Diabetesinzidenz unter Diuretika und BB im Vergleich zu „neueren“ Antihypertensiva
Mason et al. (2005) ³⁹	Diuretika/BB	„Neuere“ Antihypertensiva	Signifikant höhere Diabetesentstehung bei BB und Thiaziddiuretika; RR bei „neueren“ Antihypertensiva 0,81 (95 %-KI: 0,77-0,86)
Hansson et al. (1999) ²²	1. BB/Diuretika	2. ACE, 3. KA	Diabetesentstehung am höchsten unter BB/Diuretika
Berglund et al. (1976) ⁷	Diuretika	BB	Keine Änderungen der Nüchtern glukose, Triglycerid- oder Insulinkonzentration in beiden Gruppen Keine Änderungen des Serumkaliums in der Thiazidgruppe, leichter Anstieg des Kaliums bei BB
Kostis et al. (2005) ²⁸	TD	Placebo	Diabetesentstehung unter TD höher: 13 % vs. 8,7 % unter Placebo
Zillich et al. (2006) ⁶¹	Diuretika	Andere Antihypertensiva	Signifikant inverse Beziehung zwischen geringen Kalium- und hohen Glukosewerten unter Gabe von Diuretika
Bangalore et al. (2007) ⁶	BB	Nicht-Diuretika, TD, Placebo	BB vs. Placebo: Erhöhtes Risiko einer Diabetesentstehung um 44 % BB vs. TD: Senkung des Risikos um 26 % BB vs. Nichtdiuretika: 19 bis 21 % Gepoolt: Risikoanstieg unter BB: 33 %
Iaccarino et al. (2005) ²³	BB allein oder mit anderen Antihypertensiva kombiniert	Alphablocker, Diuretika, ACE, ARB, KA	Keine Steigerung der Diabetesinzidenz bei BB im Vergleich zu anderen Antihypertensiva
Bosch et al. (2006) ⁸	ACE	Placebo	Geringere Diabetesinzidenz bei ACE-Hemmern als unter Placebo (HR = 0,91)
Hansson et al. (1999) ²¹	ACE	Diuretika und/oder BB	Risikoreduktion Diabetesentstehung unter ACE RR: 0,79
Pollare et al. (1989) ⁴⁶	ACE	Diuretika, Placebo	ACE vs. Placebo: erhöhte insulinbedingte Glukosedisposition, Abfall unter Diuretika Unter Diuretika erhöhte basale Insulinkonzentration und späte Insulinantwort auf Glukose Anstieg der Insulinsensitivität von 11 % bei ACE.
Yusuf et al. (2000) ⁶⁰	ACE	Placebo	Geringere Diabetesentstehung unter ACE

Tabelle 7: Ergebnisse der Studien (geordnet nach Interventionsgruppen) – Fortsetzung

Bakris et al. (2006) ⁴	ACE/KA	ARB/TD	Diabetesentstehung geringer unter ACE/KA als unter ARB/TD
Bakris et al. (2008) ⁵	ACE/KA	ARB/TD → ACE/KA	Geringere Diabetesentstehung bei Patienten, die von ARB/TD auf ACE/KA wechselten
Abuissa et al. (2005) ¹	ACE, ARB	Placebo, Diuretika, BB, KA	Risikoreduktion Diabetesentstehung unter ACE: 27 %, unter ARB: 23 % Gepoolt: 25 %
Gillespie et al. (2005) ¹⁶	ACE, ARB	Placebo oder andere Antihypertensiva	Diabetesprävention durch ARB und ACE (OR: 0,78)
Dahlöf et al. (2002) ¹²	ARB	BB	Senkung des Diabetesrisikos unter ARB 25 %
Julius et al. (2004) ²⁶	ARB	KA	Diabetesentstehung höher unter KA
Kjeldsen et al. (2006) ²⁷	ARB	KA	Diabetesentstehung geringer unter ARB
Lithell et al. (2003) ³⁷	ARB (plus andere Antihypertensiva)	Placebo, andere Antihypertensiva	Diabetesentstehung ARB: 4,3 %; Placebo: 5,3 %
Lindholm et al. (2002) ³³	ARB	BB	Risikoreduktion Diabetesentstehung ARB RR: 0,75
Lindholm et al. (2002) ³⁴	ARB	TD	Geringere Diabetesinzidenz unter ARB
Cooper-Dehoff et al. (2006) ¹¹	KA	BB	Geringere Diabetsneuentstehung unter KA
Brown et al. (2000) ⁹	KA	Diuretika	Diabetesentstehung KA geringer (3,0 %) unter Diuretika: 4,3 %
Hansson et al. (1999) ²²	KA	Diuretika, BB	Diabetesentstehung höher unter BB/Diuretika
Kuti et al. (2007) ³⁰	KA	BB und/oder Diuretika	Geringere Inzidenz der Diabetesentstehung unter KA
Pepine et al. (2003) ⁴⁷	KA/ACE	BB/TD	Geringere Diabetesentstehung unter KA/ACE
Elliott et al. (2007) ¹⁵	In Abhängigkeit der betrachteten Studien	In Abhängigkeit der betrachteten Studien	Diabetesinzidenz am geringsten unter ARB und ACE, gefolgt von KA und Placebo im Vergleich zu Diuretika
Pepine et al. (2004) ⁴⁴	In Abhängigkeit der betrachteten Studien	In Abhängigkeit der betrachteten Studien	Geringere Diabetesinzidenz unter ACE, ARB, KA im Vergleich zu Diuretika, BB
Almgren et al. (2007) ²	Hypertoniker TD, BB + Hydralazin bzw. KA oder ACE	Keine Arzneimitteltherapie, normotensive Patienten	Diabetesentstehung bei hypertensiven Patienten in 25 Jahren bei 20,4 % RR bei Therapie mit TD oder BB: 15 % RR bei Kombination TD/BB: 23 % Erhöhung des Schlaganfallrisikos bei Diabetesentstehung: 67 %, Myokardinfarkt: 66 %, Mortalität: 42 %
Gress et al. (2000) ¹⁸	TD, BB, KA, ACE	Keine antihypertensive Therapie	Diabetesentstehung höher unter BB im Vergleich zu keiner Therapie
Gurwitz et al. (1993) ¹⁹	Patienten mit Beginn einer antiglykämischen Therapie mit und ohne Therapie von Antihypertensiva: TD, BB, ACE, KA, Vasodilatoren, zentral und peripher wirkende Antiadrenergika	Patienten ohne Beginn einer antiglykämischen Therapie	Initiierung einer antiglykämischen Therapie war höher bei Einnahme von Antihypertensiva im Vergleich zu denen die keine einnahmen. RR: 40 % bei Patienten mit TD Höheres Risiko bei Therapie mit verschiedenen Antihypertensiva

Tabelle 7: Ergebnisse der Studien (geordnet nach Interventionsgruppen) – Fortsetzung

Skarfors et al. (1989) ⁵⁰	Hypertoniker mit BB, TD, Hydralazin	Normotensive Patienten	Diabetesentstehung höher bei Hypertonikern
Verdecchia et al. (2004) ⁵⁴	TD, BB, ACE, KA, Alphablocker allein oder in Kombinationen	-	Diabetesentstehung bei 5,8 %, davon erhielten 53,5 % Diuretika

ACE = Angiotensin-Umwandlungsenzym. ARB = Angiotensin-Rezeptorblocker. BB = Betablocker. HR = Hazard ratio. KA = Kalziumantagonist. KI = Konfidenzintervall. „Neuere“ Antihypertensiva = ACE-Hemmer. OR = Odds ratio. RR = Relatives Risiko. TD = Thiaziddiuretika.

5.2.1.2 Inhalt der Literatur, Bewertung und Beurteilung

Der Inhalt, die Bewertung und die Beurteilung erfolgen anhand von Tabellen. Die Tabellen sind alphabetisch nach Evidenzgrad geordnet.

Publikation von Abuissa et al.¹

Abuissa et al. untersuchen in einer Metaanalyse die Effekte von ACE-Hemmern und ARB in Bezug auf eine Diabetesentstehung im Rahmen der antihypertensiven Behandlung (Tabelle 8: Tabellarische Zusammenfassung von Abuissa et al.). Die relativen Risiken (RR) und 95 %-Konfidenzintervalle (95 %-KI) werden aus insgesamt zwölf RCT gewonnen, von denen sieben Studien das RR angeben, vier Studien das Hazard ratio (HR) und eine Studie das Odds ratio (OR). Es wird angenommen, dass das HR und OR Schätzungen des RR darstellen.

Ein RR ist über alle Studien berechnet worden sowie auch separat für die Studien, die nur ACE-Hemmer bzw. ARB betrachten. Die Metaanalyse kommt zu dem Ergebnis, dass ACE-Hemmer und ARB die Inzidenz eines Diabetes mellitus reduzieren. Für ACE-Hemmer liegt diese Reduktion bei 27 % und für ARB bei 23 %. Wenn beide Wirkstoffgruppen betrachtet werden, beträgt die Reduktion des Risikos 25 %.

Tabelle 8: Tabellarische Zusammenfassung von Abuissa et al.

Autor	Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH
Titel	Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors or Angiotensin Receptor Blockers for Prevention of Type 2 Diabetes. A Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials
Publikationsdatum	2005
Land	USA
Journal	Journal of the American College of Cardiology
Jahr/Dauer	1990 bis 2004/durchschnittlich 1 bis 6,1 Jahre
Design	Metaanalyse von 12 randomisierten klinischen Studien
Fallzahl	116.220
Zielgruppe	Behandlung mit ACE-Hemmern und ARB
Alter	Nicht angegeben
Thema/ Fragestellung	Rolle der antihypertensiven Behandlung mit ACE-Hemmern und ARB in der Prävention des Diabetes mellitus
Arzneimittel	ACE-Hemmer, ARB
Interventionsgruppe	ACE-Hemmer, ARB; Anzahl der Personen ist nicht angegeben
Kontrollgruppe	Placebo, Diuretika, Betablocker, Kalziumantagonisten; Anzahl der Personen ist nicht angegeben
Einschlusskriterien	Kriterien zum Einschluss der Studien: <ul style="list-style-type: none"> • Randomisierter Vergleich von ACE-Hemmern oder eines ARB mit Placebo oder anderen Antihypertonika. • Studiendauer mindestens 1 Jahr. • Alle Studienteilnehmer haben eine Krankheitsgeschichte mit Hypertonie oder wenigstens einem kardiovaskulären Risikofaktor. • Die Inzidenz von Diabetesentstehung innerhalb der Studie wurde in beiden Beobachtungsgruppen beschrieben.
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten werden nicht in eine ACE-Hemmergruppe randomisiert. • ACE-Hemmer nur als Zusatztherapie verabreicht.

Tabelle 8: Tabellarische Zusammenfassung von Abuissa et al. – Fortsetzung

Zielparameter	Fälle von Diabetesentstehung																								
Ergebnisse	<p>Folgende 12 Studien werden in die Metaanalyse eingeschlossen: CAPPP, STOP-2, HOPE, LIFE, ALLHAT, ANBP2, SCOPE, ALPINE, CHARM, SOLVD, VALUE, PEACE.</p> <p>Von den 12 Studien untersuchen 7 ACE-Hemmer (CAPPP, STOP-2, HOPE, ALLHAT, ANBP2, SOLVD, PEACE) und 5 ARB (LIFE, SCOPE, ALPINE, CHARM, VALUE).</p> <p>Insgesamt vereinigen die Studien 116.220 Patienten, von denen 72.333 zu Studienbeginn keinen Diabetes mellitus haben.</p> <p>2 der Studien (CHARM, SOLVD) schließen auch Patienten mit chronischem Herzversagen ein, d. h. einen insulinresistenten Zustand innerhalb dessen die Entwicklung eines Diabetes mellitus besonders mit einem erhöhten Risiko für Morbidität und Mortalität assoziiert ist.</p> <p>Die Reduktion der Diabetesinzidenz reicht in den Studien von 4 % bis 8 %. In 2 Studien (STOP-2, SCOPE) erreichen die Ergebnisse keine statistische Signifikanz.</p> <p>Ergebnisse der einzelnen Studien (RR und 95 %-KI):</p> <table border="1"> <tbody> <tr><td>ALLHAT</td><td>0,70 (0,56-0,86)</td></tr> <tr><td>ALPINE</td><td>0,13 (0,03-0,99)</td></tr> <tr><td>ANBP2</td><td>0,66 (0,54-0,88)</td></tr> <tr><td>CAPPP</td><td>0,79 (0,67-0,94)</td></tr> <tr><td>CHARM</td><td>0,78 (0,64-0,96)</td></tr> <tr><td>HOPE</td><td>0,66 (0,51-0,85)</td></tr> <tr><td>LIFE</td><td>0,75 (0,63-0,88)</td></tr> <tr><td>PEACE</td><td>0,83 (0,72-0,96)</td></tr> <tr><td>SCOPE</td><td>0,81 (0,61-1,02)</td></tr> <tr><td>SOLVD</td><td>0,26 (0,13-0,53)</td></tr> <tr><td>STOP-2</td><td>0,96 (0,72-1,27)</td></tr> <tr><td>VALUE</td><td>0,77 (0,69-0,86)</td></tr> </tbody> </table> <p>Risikoreduktion einer Diabetesentstehung</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACE-Hemmer: 27 % (RR: 0,73; 95 %-KI: 0,63-0,84) ergeben • ARB: 23 % (RR: 0,77; 95 %-KI: 0,71-0,83). • RR gepoolt für alle Studien: 0,75 (95 %-KI: 0,69-0,82). Dieses entspricht einer Risikoreduktion von 25 %. <p>Die vorliegende Metaanalyse unterstützt die Ergebnisse der betrachteten klinischen Studien, dass ACE-Hemmer und ARB die Neuentstehung von Diabetes bei Patienten mit Prädispositionen verhindern.</p>	ALLHAT	0,70 (0,56-0,86)	ALPINE	0,13 (0,03-0,99)	ANBP2	0,66 (0,54-0,88)	CAPPP	0,79 (0,67-0,94)	CHARM	0,78 (0,64-0,96)	HOPE	0,66 (0,51-0,85)	LIFE	0,75 (0,63-0,88)	PEACE	0,83 (0,72-0,96)	SCOPE	0,81 (0,61-1,02)	SOLVD	0,26 (0,13-0,53)	STOP-2	0,96 (0,72-1,27)	VALUE	0,77 (0,69-0,86)
ALLHAT	0,70 (0,56-0,86)																								
ALPINE	0,13 (0,03-0,99)																								
ANBP2	0,66 (0,54-0,88)																								
CAPPP	0,79 (0,67-0,94)																								
CHARM	0,78 (0,64-0,96)																								
HOPE	0,66 (0,51-0,85)																								
LIFE	0,75 (0,63-0,88)																								
PEACE	0,83 (0,72-0,96)																								
SCOPE	0,81 (0,61-1,02)																								
SOLVD	0,26 (0,13-0,53)																								
STOP-2	0,96 (0,72-1,27)																								
VALUE	0,77 (0,69-0,86)																								
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Nur 9 von 12 Studien (ALLHAT, ALPINE, CHARM, HOPE, LIFE, SCOPE, SOLVD, PEACE, VALUE) sind doppelt verblindet, die restlichen 3 Studien (ANBP2, CAPPP, STOP-2) verwenden ein randomisiertes, nicht-verblindetes Design. • Die Definition von Diabetes unterscheidet sich innerhalb der Studien. Die meisten verwenden jedoch das Kriterium der amerikanischen Diabetes Gesellschaft (≥ 126 mg/dl). • Zum Teil stark unterschiedliche Beobachtungsdauer innerhalb der Studien • Nur 2 Studien (ALPINE, VALUE) definieren Diabetesentstehung vorab als Endpunkt, in den restlichen Studien wird dieser Endpunkt in einer Post-hoc-Analyse betrachtet. 																								
Evidenzgrad	1a																								
Quorum-Score	18/20																								

ACE = Angiotensin-Umwandlungsenzym (Angiotensin converting enzyme). ALLHAT = The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (Studie). ALPINE = Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (Studie). ANBP2 = Second Australian National Blood Pressure Study (Studie). ARB = Angiotensin-Rezeptorblocker. CAPPP = Captopril Prevention Project. CHARM (Studie) = Candesartan in Heart Failure – Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (Studie). HOPE = Heart Outcomes Prevention Study (Studie). KI = Konfidenzintervall. LIFE = The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (Studie). PEACE = Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition (Studie). QUORUM = Qualität in der Berichterstattung von Metaanalysen (Quality of Reporting of Meta-Analyses). RR = Relatives Risiko. SCOPE = The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (Studie). SOLVD = Studies of Left Ventricular Dysfunction (Studie). STOP-2 = Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study (Studie). VALUE = Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation trial (Studie).

Publikation von Bangalore et al.⁶

Bangalore et al. untersuchen in einer Metanalyse die Rolle von Betablocker auf die Entstehung eines Diabetes mellitus sowie die Effekte für die Endpunkte Schlaganfall, Myokardinfarkt und Tod (Tabelle 9:

Tabellarische Zusammenfassung von Bangalore et al.). Sie führen eine systematische Literaturrecherche im Zeitraum 1966 bis März 2007 durch und identifizieren zwölf Studien, die die Einschlusskriterien erfüllen. Die Metaanalyse der zwölf Studien kommt zu dem Ergebnis, dass eine Therapie mit Beta-blockern im Vergleich zu anderen Antihypertensiva (ACE-Hemmer, ARB, Kalziumantagonisten, Thiazid-diuretika) zu einem erhöhten Risiko für eine Diabetesentwicklung führt. Zudem zeigen Betablocker keinen Nutzen hinsichtlich der Endpunkte Tod und Myokardinfarkt, steigern aber das Risiko für einen Schlaganfall. Das Risiko ist höher, wenn Patienten einen hohen Body-Mass-Index (BMI) und hohe Nüchternblutglukosewerte vor Therapiebeginn haben.

Tabelle 9: Tabellarische Zusammenfassung von Bangalore et al.

Autor	Bangalore S, Parkar S, Grossman E et al.
Titel	A Meta-Analysis to determine the risk of new-onset diabetes mellitus
Publikationsdatum	2007
Land	USA
Journal	The American Journal of Cardiology
Jahr/Dauer	Literatur von 1966 bis März 2007
Design	Metaanalyse
Fallzahl	94.492
Zielgruppe	Patienten mit Hypertonie ohne Diabetes mellitus
Alter	In Abhängigkeit der betrachteten Studien
Thema/ Fragestellung	Rolle der BB hinsichtlich der Diabetesentstehung bei Patienten mit Bluthochdruck
Arzneimittel	BB sowie Nichtdiuretika (Antihypertensiva mit Ausnahme von Diuretika, nicht näher bezeichnet)
Interventionsgruppe	BB, Anzahl der Personen nicht genannt
Kontrollgruppe	Nichtdiuretika, TD bzw. Placebo, Anzahl der Personen nicht genannt
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Randomisierte kontrollierte Studie mit BB • Follow-up \geq 1 Jahr
Ausschlusskriterien	Nicht genannt
Zielparameter	Primärer Zielparameter: <ul style="list-style-type: none"> • Diabetesentstehung Sekundärer Zielparameter: <ul style="list-style-type: none"> • Tod (alle Ursachen) • Myokardinfarkt • Schlaganfall
Ergebnisse	Identifizierte Studien: 12; insgesamt 94.492 Patienten Diabetesentstehung: BB-Therapie (gepoolt): 33 % höheres Risiko hinsichtlich der Diabetesentstehung (RR 1,33; 95 %-KI: 1,00 bis 1,76; p = 0,05) <ul style="list-style-type: none"> • BB versus Placebo (16.372 Patienten): um 44 % erhöhtes Risiko der Diabetesentstehung bei BB gegenüber Placebo; überwiegend in der Gruppe der über 60-Jährigen, in der Gruppe der unter 60-Jährigen, die mit Propranolol behandelt wurden, tritt keine statistisch signifikante Steigerung der Diabetesentstehung auf (allerdings beruhen diese Erkenntnisse lediglich auf einer einzelnen Studie). • BB versus TD (17.860 Patienten): Senkung des Risikos für Diabetesentstehung um 26 % in der Gruppe, die mit BB behandelt werden gegenüber der Behandlung mit Thiaziddiuretika; in der Gruppe der unter 60-Jährigen wird das Risiko der Diabetesentstehung unter der Behandlung mit BB im Vergleich zu Diuretika um 18 % reduziert. Eine einzige Studie zu älteren Patienten zeigt eine Verminderung des Risikos durch BB (Atenolol) gegenüber Diuretika um 18 %. • BB versus Nichtdiuretika (65.765 Patienten): 22 %, 21 %, 19 % Risikoanstieg unter der Behandlung mit BB gegenüber Nichtdiuretika; in der Gruppe der unter 60-Jährigen steigt das Risiko für eine Diabetesentstehung um 17 % und bei den über 60-Jährigen um 22 %.

Tabelle 9: Tabellarische Zusammenfassung von Bangalore et al. - Fortsetzung

	Das Risiko der Diabetesneuentstehung ist vor allem höher <ul style="list-style-type: none"> • In der Gruppe der über 60-Jährigen, • In der Gruppe mit höheren Nüchtern glukosewerten zu Beginn, • Bei höheren BMI und • Wenn die Differenz des systolischen Blutdruckes zwischen 2 Vergleichsgruppen am Studienende größer ist.
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Keine einheitliche Definition des Diabetes mellitus in den einzelnen Studien. • Gewichtsveränderungen und Compliance wurden nicht berücksichtigt.
Evidenzgrad	1a
QUORUM-Score	14/18

BB = Betablocker. BMI = Body-Mass-Index. 1a = Evidenz aufgrund von Metaanalysen randomisierter, kontrollierter Studien. KI = Konfidenzintervall. QUORUM = Qualität in der Berichterstattung von Metaanalysen (Quality of Reporting of Meta-Analyses). RR = Relatives Risiko. TD = Thiazid diuretika.

Publikation von Düsing et al.¹⁴

Düsing et al. berichten in einem systematischen Review über die Inzidenz von Diabetes mellitus im Rahmen unterschiedlicher Behandlungsstrategien in der antihypertensiven Behandlung. Insgesamt werden hier die Ergebnisse von fünf RCT beschrieben. In allen Studien, die von den Autoren analysiert werden, zeigt sich eine signifikante Differenz der Diabetesentstehungen zwischen Patienten, die mit Betablockern oder Diuretika behandelt werden im Vergleich zu Patienten, die mit ACE-Hemmern, ARB oder Kalziumantagonisten behandelt werden.

Tabelle 10: Tabellarische Zusammenfassung von Düsing et al.

Autor	Düsing R, Lehnert H
Titel	Diabetogenic effect of antihypertensive treatment: primum nil nocere
Publikationsdatum	2004
Land	In Abhängigkeit von den betrachteten Studien
Journal	Nephrology, Dialysis, Transplantation
Jahr/Dauer	Nicht genannt
Design	Systematischer Review
Fallzahl	In Abhängigkeit von den betrachteten Studien, nicht näher genannt
Zielgruppe	Patienten mit Hypertonie
Alter	In Abhängigkeit der betrachteten Studien, nicht näher genannt
Thema/ Fragestellung	Darstellung von Studien, die über die Inzidenz von Diabetes mellitus bei unterschiedlichen Behandlungsstrategien berichten.
Arzneimittel	BB, Diuretika, ACE-Hemmer, ARB, KA
Interventionsgruppe	Diuretika, BB (ACE-Hemmer), Anzahl der Personen nicht genannt
Kontrollgruppe	ACE-Hemmer, ARB, KA (Placebo), Anzahl der Personen nicht genannt
Einschlusskriterien	Nicht genannt
Ausschlusskriterien	Nicht genannt
Zielparameter	Diabetesentstehung unter antihypertensiver Therapie
Ergebnisse	<p>Evidenz von randomisierten kontrollierten Studien: CAPPP, INSIGHT, LIFE, ALLHAT, INVEST</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Studien untersuchen verschiedene Behandlungsstrategien mit Antihypertensiva und vergleichen diese hinsichtlich verschiedener Morbiditäts- und Mortalitätsendpunkte. Eine Studie (HOPE) untersucht ACE-Hemmer versus Placebo bei Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko. Alle Studien außer INSIGHT betrachten Patienten ohne Diabetes zum Zeitpunkt der Randomisierung. • In allen Studien zeigt sich ein signifikanter Unterschied in der Inzidenz der Diabetesentstehung zwischen Patienten, die mit BB oder Diuretika behandelt werden, im Vergleich zu den Patienten, die „neuere“ (ACE-Hemmer, ARB, KA) Antihypertensiva erhalten. • In der HOPE-Studie haben Patienten mit deutlich höherem kardiovaskulärem Risiko unter ACE-Hemmer (Ramipril) im Vergleich zu Placebo signifikant geringere Diabetesentstehungen.

Tabelle 10: Tabellarische Zusammenfassung von Düsing et al. – Fortsetzung

	<ul style="list-style-type: none"> Nur 2 Studien geben Informationen über den Zeitverlauf der Manifestation einer Diabetesentstehung bei behandelten Hypertonikern. In der LIFE-Studie wird ein linearer Anstieg der Diabetesinzidenz bei Patienten beobachtet, die entweder mit einer BB-basierten oder einer ARB-basierten Therapie randomisiert werden. Die Unterschiede in den Diabetesinzidenzen in den 2 Gruppen steigen über die Zeit linear an. Da die antihypertensive Therapie bei den meisten Patienten lebenslang durchgeführt wird, wird auch die NNT für einen Zeitraum von 30 Jahren berechnet. Die NNT reichen von 4 bis 25: CAPPP (Diuretika/BB versus Captopril): 25; INSIGHT: 7; LIFE: 8; ALLHAT (2 Jahre, Chlorthalidon versus Amlodipin): 6; ALLHAT (4 Jahre, Chlorthalidon versus Amlodipin): 23; ALLHAT (2 Jahre, Chlorthalidon versus Lisinopril): 4; ALLHAT (4 Jahre, Chlorthalidone versus Lisinopril): 8; INVEST (Verapamil versus Trandolapril): 11; HOPE (Ramipril versus Placebo): 9. Die höchste NNT wird für die CAPPP-Studie berechnet (25 für einen Zeitraum von 30 Jahren). In dieser Studie wird Captopril 50 mg/Tag entweder 1- oder 2-mal täglich gegeben und 48 % der Patienten, die in den Captoprilarm randomisiert wurden, nehmen Captopril nur 1-mal täglich. Möglicherweise ist die Differenz zu den anderen Studien auf diese nicht-ausreichende Therapie zurückzuführen.
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> Literaturrecherche nicht beschrieben Ein- und Ausschlusskriterien nicht genannt
Evidenzgrad	la
QUORUM-Score	5,5/18

ACE = Angiotensin-Umwandlungsenzym (Angiotensin-converting-enzyme). ALLHAT= The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (Studie). ARB = Angiotensin-Rezeptorblocker. BB = Betablocker. CAPP = Captopril Prevention Project, HOPE (Studie) = Heart Outcomes Prevention Study. INSIGHT = Intervention as a Goal in Hypertension Treatment Trial. INVEST (Studie) = The International Verapamil-Trandolapril Study. KA = Kalziumantagonist. LIFE = The Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension (Studie). NNT = Number-needed-to-treat. QUORUM = Qualität in der Berichterstattung von Metaanalysen (Quality of Reporting of Meta-Analyses).

Publikation von Elliot et al.¹⁵

Elliott et al. untersuchen die Diabetesinzidenz unter antihypertensiver Behandlung in einer Netzwerkmetaanalyse (Tabelle 11: Tabellarische Zusammenfassung von Elliott et al.). Die Netzwerkanalyse ermöglicht sowohl direkte als auch indirekte Vergleiche selbst wenn zwei der Strategien nicht direkt in einer Studie miteinander verglichen werden (z. B. ACE-Hemmer versus ARB), um die Effekte der Antihypertensiva auf die Diabetesinzidenz zu bewerten. In der vorliegenden Netzwerkmetaanalyse können verschiedene Behandlungsstrategien aus verschiedenen randomisierten klinischen Studien zusammengefasst und Punktschätzungen sowie 95 %-KI für die Assoziation mit einem definierten Endpunkt bestimmt werden.

In der systematischen Literaturrecherche werden 48 randomisierte Gruppen in 22 Studien mit insgesamt 143.153 Teilnehmern identifiziert, die zum Zeitpunkt der Randomisierung keinen Diabetes mellitus haben. 17 Studien schließen Patienten mit Hypertonie ein, drei Studien betrachten Hochrisikopatienten und in einer Studie werden Patienten mit Herzversagen eingeschlossen. Hauptzielparameter ist der Anteil der Patienten, die einen Diabetes mellitus entwickeln. Der Zusammenhang zwischen antihypertensiven Arzneimittel und der Inzidenz des Diabetes mellitus ist am geringsten bei ARB und ACE-Hemmer gefolgt von Kalziumantagonisten und Placebo, Betablockern und Diuretika.

Die Ergebnisse sind robust. Nach der Durchführung einiger Sensitivitätsanalysen, wie beispielsweise dem Ausschluss der CHARM-Studie, die nicht bei Patienten mit Herzversagen durchgeführt ist, steigt die Inkohärenz an, die OR verändern sich kaum. Auch nach Ausschluss von Studienteilnehmern, der DREAM-, HOPE- und PEACE-Studien, die alle auch Patienten einschließen, die keine Hypertonie haben, bleiben die Ergebnisse stabil. Nur die OR für Placebo und ACE-Hemmer verändern sich, alle anderen blieben konstant. Auch bei Einschluss der zu dem Zeitpunkt erst kürzlich erschienenen STAR- und TROPHY-Studien ändern sich die OR nicht.

Tabelle 11: Tabellarische Zusammenfassung von Elliott et al.

Autor	Elliott WJ, Meyer PM						
Titel	Incident diabetes in clinical trial of antihypertensive drugs: a network meta-analysis						
Publikationsdatum	2007						
Land	USA						
Journal	Lancet						
Jahr/Dauer	1966 bis 2006						
Design	Netzwerk Metaanalyse Durchführung einer systematischen Literaturrecherche 1966 bis 2006						
Fallzahl	143.153						
Zielgruppe	Patienten ohne Diabetes mellitus						
Alter	Keine Angabe						
Thema/ Fragestellung	Darstellung der Effekte verschiedener Antihypertensiva auf die Inzidenz des Diabetes mellitus. Schätzung der relativen Chancen einen Diabetes mellitus unter der Langzeitbehandlung mit verschiedenen Wirkstoffgruppen von Antihypertensiva						
Arzneimittel	ARB, ACE-Hemmer, KA, BB, D						
Interventionsgruppe	Nicht angegeben						
Kontrollgruppe	Nicht angegeben						
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Klinische Studien, die zwischen 1966 und 2006 veröffentlicht werden • Bericht über Inzidenz des Diabetes mellitus unter Verwendung von Antihypertensiva 						
Ausschlusskriterien	Keine Angabe						
Zielparameter	Anteil der behandelten Hypertoniker, die einen Diabetes mellitus unter der antihypertensiven Therapie entwickeln						
Ergebnisse	Folgende Studien gingen in die Metaanalyse ein:						
		1. AM	Neue Fälle Diabetes/ Gesamt	2. AM	Neue Fälle Diabetes/ Gesamt	3. AM	Neue Fälle Diabetes/ Gesamt
	AASK	ACE	45/410	BB	70/405	KA	32/202
	ALLHAT	ACE	119/4.096	KA	154/3.954	D	302/6.766
	ALPINE	ARB	1/196	D	8/196		
	ANBP-2	ACE	138/2.800	D	200/2.826		
	ASCOT-BPLA	BB	799/7.040	KA	567/7.072		
	CAPPP	ACE	337/5.183	BB	380/5.230		
	CHARM	ARB	163/2.715	PL	202/2.721		
	DREAM	ACE	449/2.623	PL	489/2646		
	EWPHÉ	D	29/416	PL	20/424		
	FEVER	KA	177/4.841	PL	154/4.870		
	HAPPHY	BB	86/3.297	D	75/3272		
	HOPE	ACE	102/2.837	PL	155/2.883		
	INSIGHT	KA	136/2.508	D	176/2.511		
	INVEST	BB	665/8.078	KA	569/8.098		
	LIFE	ARB	242/4.020	BB	320/3.979		
	MRC-E	BB	37/1.102	D	43/1.081	PL	34/2.213
	NORDIL	BB/D	251/5.059	KA	216/5.095		
	PEACE	ACE	335/3.432	PL	399/3.472		
	SCOPE	ARB	93/2.167	PL	115/2.175		
SHEP	D	140/1.631	PL	118/1.578			
STOP-2	ACE	93/1.970	BB/D	97/1.960	KA	95/1.965	
VALUE	ARB	690/5.087	KA	845/5.074			

Tabelle 11: Tabellarische Zusammenfassung von Elliott et al. – Fortsetzung

	<p>Die folgende Übersicht zeigt die Wirkstoffgruppen der initialen Arzneimitteltherapie, die in den einzelnen Studien angewendet wurden sowie die Anzahl der Patienten mit Diabetes im Vergleich zu der Gesamtzahl der Patienten mit Diabetesrisiko.</p> <table border="1"> <tr> <td>ARB:</td> <td>1.189 von 14.185 bzw. 8,38 %</td> </tr> <tr> <td>ACE-Hemmer:</td> <td>1.618 von 22.941 bzw. 7,05 %</td> </tr> <tr> <td>KA</td> <td>2.791 von 38.607 bzw. 7,23 %</td> </tr> <tr> <td>Placebo</td> <td>1.686 von 24.767 bzw. 6,81 %</td> </tr> <tr> <td>BB</td> <td>2.705 von 35.745 bzw. 7,57 %</td> </tr> <tr> <td>D</td> <td>998 von 18.699 bzw. 5,34 %</td> </tr> </table> <p>Die OR betragen:</p> <table border="1"> <tr> <td>ARB (fünf Gruppen)</td> <td>0,57 (95 %-KI: 0,46-0,72; p < 0,0001)</td> </tr> <tr> <td>ACE-Hemmer (acht Gruppen)</td> <td>0,67 (95 %-KI: 0,56-0,80; p < 0,0001)</td> </tr> <tr> <td>KA (neun Gruppen)</td> <td>0,75 (95 %-KI: 0,62-0,90, p = 0,002)</td> </tr> <tr> <td>Placebo (neun Gruppen)</td> <td>0,77 (95 %-KI: 0,63-0,94; p = 0,009)</td> </tr> <tr> <td>BB (neun Gruppen)</td> <td>0,90 (95 %-KI: 0,75-1,09; p = 0,30)</td> </tr> </table> <p>Das Risiko einen Diabetes zu entwickeln ist am geringsten bei ARB und ACE-Hemmer gefolgt von KA und Placebo, BB sowie D in angegebener Reihenfolge. Wenn D als Standardvergleich gegen Placebo ausgetauscht werden, bleibt die Rangfolge gleich. Allerdings ändern sich die OR: Nur D als Initialtherapie (OR: 1,30; 95 %-KI: 1,07-1,58; p = 0,009) und ARB als Initialtherapie bleiben signifikant (OR: 0,75; 95 %-KI: 0,61-0,91; p = 0,003). Die OR für ACE-Hemmer, KA und BB sind nicht signifikant, möglicherweise durch eine geringere statistische Power für diese Vergleiche.</p>	ARB:	1.189 von 14.185 bzw. 8,38 %	ACE-Hemmer:	1.618 von 22.941 bzw. 7,05 %	KA	2.791 von 38.607 bzw. 7,23 %	Placebo	1.686 von 24.767 bzw. 6,81 %	BB	2.705 von 35.745 bzw. 7,57 %	D	998 von 18.699 bzw. 5,34 %	ARB (fünf Gruppen)	0,57 (95 %-KI: 0,46-0,72; p < 0,0001)	ACE-Hemmer (acht Gruppen)	0,67 (95 %-KI: 0,56-0,80; p < 0,0001)	KA (neun Gruppen)	0,75 (95 %-KI: 0,62-0,90, p = 0,002)	Placebo (neun Gruppen)	0,77 (95 %-KI: 0,63-0,94; p = 0,009)	BB (neun Gruppen)	0,90 (95 %-KI: 0,75-1,09; p = 0,30)
ARB:	1.189 von 14.185 bzw. 8,38 %																						
ACE-Hemmer:	1.618 von 22.941 bzw. 7,05 %																						
KA	2.791 von 38.607 bzw. 7,23 %																						
Placebo	1.686 von 24.767 bzw. 6,81 %																						
BB	2.705 von 35.745 bzw. 7,57 %																						
D	998 von 18.699 bzw. 5,34 %																						
ARB (fünf Gruppen)	0,57 (95 %-KI: 0,46-0,72; p < 0,0001)																						
ACE-Hemmer (acht Gruppen)	0,67 (95 %-KI: 0,56-0,80; p < 0,0001)																						
KA (neun Gruppen)	0,75 (95 %-KI: 0,62-0,90, p = 0,002)																						
Placebo (neun Gruppen)	0,77 (95 %-KI: 0,63-0,94; p = 0,009)																						
BB (neun Gruppen)	0,90 (95 %-KI: 0,75-1,09; p = 0,30)																						
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetesentstehung ist in den wenigsten Studien ein zuvor spezifizierter Studienendpunkt, lediglich in der ALPINE- und in der DREAM-Studie. Die Art der Diagnosestellung eines neu entstandenen Diabetes unterscheidet sich daher in der Studien: einige ermitteln Diabetes mellitus durch einen oralen Glukosetoleranztest, andere Studien ermitteln den Diabetesstatus nur durch Selbstauskünfte anhand von Patientenbefragungen. • Diagnostische Kriterien für einen Diabetes mellitus ändern sich 1999 von $\geq 7,8$ mmol/l auf $\geq 7,0$ mmol/l, so dass einige Studien, die ihre Ergebnisse vor 1999 veröffentlichen, das alte Kriterium anwenden. • In der Metaanalyse werden Gruppierungen anhand der initial randomisierten Behandlungsstrategie vorgenommen. Unterschiede mögen auch in den einzelnen Wirkstoffgruppen bestehen, die hier nicht berücksichtigt wurden (z. B. Chlorthalidon wird mit einem leicht höheren Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus assoziiert als andere D). • Vorherige Behandlungen mit Antihypertensiva können nicht berücksichtigt werden sowie Compliance oder unterschiedliche Dosierungen in den einzelnen Wirkstoffgruppen. 																						
Evidenzgrad	1a																						
QUORUM-Score	14/18																						

AASK = African American Study of Kidney Disease and Hypertension (Studie). ACE = Angiotensin-Umwandlungsenzym. ALLHAT = The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (Studie). ALPINE = Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (Studie). AM = Arzneimittel. ARB = Angiotensin-Rezeptorblocker. ASCOT-BPLA = The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure (Studie). BB = Betablocker. CAPPP = The Captopril Prevention Project (Studie). CHARM = Candesartan in Heart Failure – Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (Studie). DREAM = Diabetes REDuction Approaches with ramiril and rosiglitazone Medications (Studie). D = Diuretika. EWPHE = European Working Party on High Blood Pressure in the Elderly (Studie). FEVER = Felodipine Event Reduction Study (Studie). HAPPHY = Heart Attack Primary Prevention in Hypertension (Studie). HOPE = Heart Outcomes Prevention Study (Studie). INSIGHT = Intervention as a Goal in Hypertension Treatment Trial (Studie). KA = Kalziumantagonist. KI = Konfidenzintervall. LIFE = The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (Studie). MRC-E = Medical Research Council Trial (Studie). NORDIL = The Nordic Diltiazem Study (Studie). OR = Odds ratio. PEACE = Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition (Studie). PL = Placebo. QUORUM = Qualität in der Berichterstattung von Metaanalysen (Quality of Reporting of Meta-Analyses). SCOPE = The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (Studie). SHEP = The Systolic Hypertension in the Elderly Program (Studie). VALUE = The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation Trial (Studie).

Publikation von Gillespie et al.¹⁶

Gillespie et al. untersuchen in einer Metaanalyse, ob die Inzidenz einer Diabetesentstehung bei ARB und ACE-Hemmer geringer ist als bei anderen Antihypertensiva (Tabelle 12: Tabellarische Zusammenfassung Gillespie et al.). Es wird zunächst eine systematische Literaturrecherche in ver-

schiedenen Datenbanken durchgeführt. Insgesamt werden elf Studien identifiziert, von denen sechs Studien die Diabetesinzidenz bzw. Prävention von ACE-Hemmern und fünf die von ARB untersuchen. Die Studienergebnisse zeigen, dass ACE-Hemmer das Risiko einer Diabetesentstehung um 21 % und ARB um 24 % senken.

Tabelle 12: Tabellarische Zusammenfassung Gillespie et al.

Autor	Gillespie E, Lindberg M, White CM, Craig IC, Kardas M
Titel	The Impact of ACE Inhibitors or Angiotensin II Type Receptor Blockers on the Development of New-Onset Type 2 Diabetes
Publikationsdatum	2005
Land	USA
Journal	Diabetes Care
Jahr/Dauer	Literaturrecherche: 1966 bis 2004 Dauer der Studien: 34 Monate bis 6 Jahre
Design	Metaanalyse
Fallzahl	66.608
Zielgruppe	Hypertensive Patienten behandelt mit ACE-Hemmern und ARB
Alter	53 bis 76 Jahre
Thema/ Fragestellung	ARB und ACE-Hemmer in der Behandlung von Hypertoniepatienten die Entstehung eines Diabetes mellitus?
Arzneimittel	ACE-Hemmer, ARB
Interventionsgruppe	ACE-Hemmer oder ARB
Kontrollgruppe	Placebo oder Routinetherapie
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Randomisierte kontrollierte Studien mit ACE-Hemmern oder ARB • Prüfmedikation gegen Placebo oder Routinearznei • Beschriebene Entstehung von Diabetes als primärer oder sekundärer Endpunkt • Diabetesentstehung ist als dichotome Variable beschrieben • Diabetesentstehung ist in OR mit 95 % KI beschrieben
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Fehlende Randomisation • Kombination aus Candesartan und Felodipin
Zielparameter	Verminderung der Fälle von entstandenem Diabetes bei Hypertoniebehandlung
Ergebnisse	<p>Es wurden 11 Studien zur endgültigen Bewertung eingeschlossen: ALLHAT, ANBP2, CHARM, CHARM-Alternative, CAPPP, HOPE, LIFE, SCOPE, STOP-2, PEACE, VALUE, davon behandelten 7 Studien (ANBP2, ALLHAT, CAPPP, SCOPE, STOP-2, LIFE, VALUE) Hypertonie als Indikation, 2 Studien (HOPE, PEACE) die koronare Herzerkrankung und 2 Studien (CHARM, CHARM-A) die Herzinsuffizienz.</p> <ul style="list-style-type: none"> • 4 Studien definieren die Diabetesentstehung gemäß den Kriterien der WHO (CAPPP, VALUE, LIFE, ALLHAT) oder als Nüchtern-Plasmaglukose • 126 mg/dl (ALLHAT); 5 Studien geben keine Definition für Diabetes mellitus an (CHARM, CHARM-A, SCOPE, STOP-2, PEACE); die restlichen Studien (ANBP2, HOPE) definieren Diabetes mellitus anhand einer Selbstausskunft der Ärzte. • In 3 Studien wird die Medikation in der Kontrollgruppe gegen Placebo verglichen. Die restlichen 8 Studien erlaubten ACE-Hemmer und ARB in den Kontrollgruppen. • Die Studienergebnisse zeigen, dass ACE-Hemmer und ARB der Entstehung von Diabetes vorbeugen, ungeachtet des ursächlichen Behandlungsgrundes. OR = 0,78, (95 % KI = 0,73-0,83). <p>Bei Betrachtung der unterschiedlichen Indikationen ergeben sich folgende OR für ACE-Hemmer und ARB:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypertonie: OR = 0,79 (95 %-KI: 0,72-0,85) • Koronare Herzerkrankung: OR = 0,76 (95 %-KI: 0,60-0,95) • Herzinsuffizienz: OR = 0,70 (95 %-KI: 0,50-0,96) <p>Aufgeschlüsselt nach ACE-Hemmer, beträgt das OR 0,79 (95 %-KI: 0,71-0,89) und für ARB 0,76 (95 %-KI: 0,70-0,82)</p>

Tabelle 12: Tabellarische Zusammenfassung Gillespie et al. – Fortsetzung

Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Vergleich gegen Routinetherapie. Der Begriff Routinetherapie wird in der Publikation nicht näher erläutert. • Keine einheitlichen Definitionen für Diabetes mellitus. Diagnostische Kriterien für einen Diabetes mellitus änderten sich 1999 von $\geq 7,8$ mmol/l auf $\geq 7,0$ mmol/l, so dass einige Studien, die ihre Ergebnisse vor 1999 veröffentlichten, das alte Kriterium anwenden. • Subgruppenanalyse hinsichtlich einer Stratifizierung der Population in Bezug auf Normalglukosewerte oder beeinträchtigt Nüchternglukosewerte aufgrund unzureichender Daten der Originalstudien nicht möglich
Evidenzgrad	1a
Quorum-Score	19/20

ACE = Angiotensin-Umwandlungsenzym. ALLHAT = The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (Studie). ANBP2 = Second Australian National Blood Pressure Study (Studie). ARB = Angiotensin-Rezeptorblocker. CAPP = The Captopril Prevention Project (Studie). CHARM = Candesartan in Heart Failure – Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (Studie). HOPE = Heart Outcomes Prevention Study (Studie). KI = Konfidenzintervall. LIFE = The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (Studie). OR = Odds ratio. PEACE = Prevention of Events with Angiotensin Converting Enzyme Inhibition (Studie). QUORUM = Qualität in der Berichterstattung von Metaanalysen (Quality of Reporting of Meta-Analyses). SCOPE = The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (Studie). STOP-2 = Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study (Studie). VALUE = The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation Trial (Studie). WHO = Weltgesundheitsorganisation.

Publikation von Kuti et al.³⁰

Kuti et al. untersuchen die Wirkung von Kalziumantagonisten auf die Inzidenz des Diabetes mellitus in einer Metaanalyse aus sechs RCT (Tabelle 13: Tabellarische Zusammenfassung von Kuti et al.). Patienten, die mit Kalziumantagonisten behandelt werden, zeigen eine geringere Inzidenz einer Diabetesentstehung im Vergleich zu Patienten, die mit Betablockern oder Diuretika behandelt werden (OR: 0,81; 95 %-KI: 0,73-0,90). Werden Kalziumantagonisten hinsichtlich der Diabetesentstehung nur mit Thiazid-diuretika verglichen, so verstärkt sich der Effekt.

Tabelle 13: Tabellarische Zusammenfassung von Kuti et al.

Autor	Kuti EL, Baker WL, White CM
Titel	The development of new-onset type 2 diabetes associated with choosing a calcium channel blocker compared to a diuretic or beta-blocker
Publikationsdatum	2007
Land	USA
Journal	Current Medical Research and Opinion
Jahr/Dauer	Literaturquellen von 1966 bis Dezember 2006
Design	Metaanalyse (6 RCT)
Fallzahl	99.006
Zielgruppe	Erwachsene mit Bluthochdruck, die mit Kalziumantagonisten, BB oder D behandelt werden
Alter	60,3 bis 76,0 Jahre
Thema/ Fragestellung	<ul style="list-style-type: none"> • Vergleich des Einflusses von Kalziumantagonisten auf die Diabetesentstehung gegenüber BB und D • Analyse der Effekte von Subtypen (Dihydropyridine und Nichtdihydropyridinen Kalziumantagonisten) auf die Diabetesentstehung
Arzneimittel	In Abhängigkeit von den verwendeten Studien, generell die Gruppen der Kalziumantagonisten, BB und D
Interventionsgruppe	In Abhängigkeit der verwendeten Studie, generell die Gruppe der Kalziumantagonisten
Kontrollgruppe	BB und/oder D
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Randomisierte klinische Studien, • Englische Publikationen, • Menschen, • Studien, die eine Behandlung mit Kalziumantagonisten versus BB, D oder beide Behandlungsstrategien untersuchen. • Studien, die über die Inzidenz der Diabetesentstehung berichten.
Ausschlusskriterien	Beobachtungsstudien
Zielparameter	Anteil der Diabetesentstehung in den einzelnen Arzneimittelgruppen

Tabelle 13: : Tabellarische Zusammenfassung von Kuti et al. - Fortsetzung

Ergebnisse	<p>Basis der Metaanalyse: 6 RCT</p> <ul style="list-style-type: none"> • Kalziumantagonisten: geringere Inzidenz der Diabetesentstehung • OR: 0,81 (95 %-KI: 0,73-0,90; p = 0,0001) im Vergleich zu D oder BB. <p>Die Reduktion der Diabetesentstehung bleibt erhalten, wenn Kalziumantagonisten nur mit Thiaziddiuretika verglichen werden OR = 0,86 (95 %-KI: 0,75-0,99; p = 0,0346).</p> <p>Dihydropyridine und nichtdihydropyridine Kalziumantagonisten weisen ebenfalls reduzierte Raten für die Diabetesneuentstehung auf, ein erheblicher Unterschied zwischen beiden ist jedoch nicht festzustellen.</p> <p>Patienten, die in der Hypertoniebehandlung Kalziumantagonisten erhalten, haben ein geringeres Risiko einen Diabetes mellitus zu entwickeln im Vergleich zu Patienten, die BB oder D einnehmen. Das reduzierte Risiko ist dabei unabhängig vom Subtyp des Kalziumantagonisten.</p>
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Unterschiedliche oder keine Definitionen der Diabetesentstehung • Möglicher Publikationsbias
Evidenzgrad	la
QUORUM-Score	15,5/18

BB = Betablocker. D = Diuretika. KI = Konfidenzintervall. OR = Odds ratio. p = Überschreitungswahrscheinlichkeit. QUORUM = Qualität in der Berichterstattung von Metaanalysen (Quality of Reporting of Meta-Analyses). RCT = Randomisierte kontrollierte Studie.

Publikation von Mason et al.³⁹

Mason et al. untersuchen in einer Metaanalyse das diabetogene Potenzial von Thiaziddiuretika und Betablockerkombinationen bei Patienten mit Hypertonie (Tabelle 14: Tabellarische Zusammenfassung von Mason et al.). Nach systematischer Literaturrecherche in verschiedenen Datenbanken werden elf RCT identifiziert. Um ein gepooltes Risikoverhältnis für die Diabetesentstehung darzustellen, wird ein Random-Effekt-Modell verwendet. Die Metaanalyse vergleicht insgesamt 76.949 Patienten, die entweder zu einem Thiazid oder Betablockerarm oder einer Kombination dieser beiden Wirkstoffgruppen zugeordnet werden mit Patienten, die verschiedene neuere Antihypertensiva erhalten (ACE-Hemmer, ARB, Kalziumantagonisten). Die Analyse kommt zu dem Schluss, dass Patienten, die mit einer Kombination aus Thiaziddiuretika und Betablockern behandelt werden, ein höheres Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus haben. Das RR beträgt 0,81 für eine Therapie mit anderen Antihypertensiva/Therapiekombination, die Diuretika und Betablocker ausschließen.

Tabelle 14: Tabellarische Zusammenfassung von Mason et al.

Autor	Mason JM, Dickison HO, Nicolson DJ et al.
Titel	The diabetogenic potential of thiazide-type diuretic and beta-blocker combinations in patients with hypertension
Publikationsdatum	2005
Land	USA
Journal	Journal of Hypertension
Jahr/Dauer	Keine Angabe
Design	Metaanalyse
Fallzahl	76.949
Zielgruppe	Patienten mit Hypertonie
Alter	Keine Angabe
Thema/ Fragestellung	Führt die Kombinationstherapie BB und TD zu einer erhöhten Diabetes mellitus-Inzidenz?
Arzneimittel	Kombination BB und TD
Interventionsgruppe	36.581 Patienten mit altem Antihypertensivum (BB, TD)
Kontrollgruppe	40.368 Patienten, die mit neuem Antihypertensivum (ACE-Hemmer, ARB, KA)

Tabelle 14: Tabellarische Zusammenfassung von Mason et al. – Fortsetzung

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Randomisiert kontrollierte Studien, die eine Stufentherapie im Rahmen der Hypertoniebehandlung evaluieren. • Vergleich Initialtherapie mit Thiaziden oder BB (alte Antihypertensiva) mit ACE-Hemmer, ARB oder KA (neue Antihypertensiva), • Bewertung kardiovaskulärer Outcomes • Diabetesentstehung • Mindestens 1 Jahr Follow-up
Ausschlusskriterien	Nicht genannt
Zielparameter	Inzidenz der Diabetesentstehung
Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> • Es werden 10 Studien identifiziert, die die Einschlusskriterien erfüllten. 7 Studien (ALLHAT, CAPPP, INSIGHT, INVEST, LIFE, NORDIL, STOP-2) enthielten Daten zur Diabetesentstehung. • Durchschnittlicher Anteil der Diabetesentstehung beträgt über alle Studien 7,4 % bzw. 1,7 % pro Jahr. • Es gibt eine signifikant höhere Diabetesinzidenz bei Patienten, die zufällig der Gruppe der BB oder Thiazide zugeteilt worden sind. Von diesen Patienten haben ungefähr die Hälfte der Patienten beide Arzneimittel erhalten. • Das relative Risiko für „neuere“ im Vergleich zu „älteren“ Antihypertensiva ist 0,81 (95 %-KI: 0,77-0,86). Dieses Ergebnis ist auch nach Test auf Heterogenität robust. • Die Ergebnisse liefern keine Beweise, die darauf schließen, dass das relative Risiko-Verhältnis zwischen kombinierter Einnahme von BB und TD sowie Diabetesentstehung sich in Abhängigkeit von Alter, Ausgangsrisiko oder Reihenfolge, in der die Arzneimittel gegeben wurden, ändert. • Die Ergebnisse lassen vermuten, dass in der Routine die Kombination von BB und TD das Risiko der Diabetesentstehung erhöhen. • Die Analyse kann allerdings nicht das erhöhte Risiko der Diabetesentstehung durch Verwendung von BB oder Thiaziden sondieren.
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Der Anteil der Patienten, die eine Kombination aus BB/Thiaziden erhalten, variiert in den Studien und wurde nicht immer deutlich beschrieben. Eine Schätzung für die Studie CAPPP ist nicht möglich. • Die Anzahl der Studien ist zu gering um Confounder durch Metaregression zu untersuchen. • Die einzelnen Studien berichten nicht über Diabetesentstehung stratifiziert nach prognostischen Faktoren wie Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit oder BMI.
Evidenzgrad	1a
QUORUM-Score	16,5/18

ACE = Angiotensin-Umwandlungsenzym. ALLHAT = The Antihypertensive and Lipid-Lowering (Studie). ARB = Angiotensin-Rezeptorblocker. BB = Betablocker. BMI = Body-Mass-Index. CAPPP = The Captopril Prevention Project (Studie). INSIGHT = Intervention as a Goal in Hypertension Treatment Trial (Studie). INVEST = The International Verapamil-Trandolapril Study (Studie). KA = Kalziumantagonist. KI = Konfidenzintervall. LIFE = The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (Studie). NORDIL = The Nordic Diltiazem Study (Studie). QUORUM = Qualität in der Berichterstattung von Metaanalysen (Quality of Reporting of Meta-Analyses). STOP-2 = Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study (Studie). TD = Thiaziddiuretika.

Publikation von Zillich et al.⁶¹

Die Publikation von Zillich et al. untersucht in einem systematischen Review den Zusammenhang zwischen einer durch Thiaziddiuretika induzierten Hypokalämie und Glukoseintoleranz (Tabelle 15: Tabellarische Darstellung von Zillich et al.). Es wird eine Literaturrecherche nach klinischen Studien durchgeführt, die zwischen 1966 und Juni 2006 veröffentlicht wurden. Insgesamt werden 59 klinische Studien identifiziert, die 83 Studienarme mit Thiaziddiuretika darstellen. Die Assoziation zwischen durchschnittlichen Veränderungen der Kalium- und Glukosewerte werden in einem statistischen Modell miteinander gewichtet. Demnach wird in der Analyse bestätigt, dass eine durch Thiaziddiuretika verursachte Hypokalämie zu einem Anstieg der Glukose führt.

Tabelle 15: Tabellarische Darstellung von Zillich et al.

Autor	Zillich AJ, Grag J, Basu S et al.
Titel	Potassium and cardiovascular Disease: Thiazide diuretics, potassium and the development of diabetes: A quantitative review
Publikationsdatum	2006
Land	USA
Journal	Hypertension
Jahr/Dauer	1966 bis Juni 2006
Design	Systematischer Review
Fallzahl	58.520
Zielgruppe	In Abhängigkeit von den betrachteten Studien
Alter	Keine Angaben
Thema/Fragestellung	Review von Interventionsstudien, die Daten über den Zusammenhang von Thiazid-induzierter Hypokalämie und Glukosetoleranz aufzeigen.
Arzneimittel	Diuretika
Interventionsgruppe	Bendroflumthiazid, Chlorthalidon, Hydrochlorthiazid, Metolazon, Chlorothiazid
Kontrollgruppe	Andere Antihypertensiva (nicht genannt) oder Placebo
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Klinische Studien > 8 Wochen und > 10 Patienten pro Studienarm • Thiaziddiuretika als Einzeldosierung oder als primäre Initialtherapie • Messungen von Kalium und Glukose im Verhältnis zum Ausgangs- oder Placebowert
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Kombinationen von unterschiedlichen Antihypertensiva • Ergebnisse nicht nach Diuretikatyp aufgeschlüsselt
Zielparameter	Kalium- und Glukosewerte: Veränderungen zum Ausgangswert
Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> • Auswertung von 59 klinischen Studien: 20 placebo- und 39 aktiv-kontrollierte Studien (31 placebokontrollierte Thiazid- und 52 aktivkontrollierte Studienarme). • Signifikant inverse Beziehung zwischen geringen Kalium- und hohen Glukosewerten, d. h. je geringer der Kalium- desto höher der Glukosewert. • Die Ergebnisse sind auch konsistent nach Gewichtung der Studien anhand ihrer Größe und nach Adjustierung von Alter und Geschlecht. • Glukoseintoleranz entsteht im Zusammenhang mit der Hypokalämie <p>Allerdings zeigt die Korrelation zwischen Kalium und Glukose eine Verbindung jedoch keine Kausalität.</p>
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Extraktion gepoolter Daten aus klinischen Studien, was das Potenzial für die Effektgröße und individuelle Variationen reduziert • Unterschiedliche Methoden zur Gewinnung von Kalium- und Glukosewerten war in den Studien. Die Methodenwahl könnte die Ergebnisse beeinflussen. • Einige Studien schließen auch Patienten mit Diabetes ein, andere Studien erwähnen in den Ein- oder Ausschluss von Diabetikern nicht. • Informationen über die Behandlung ist in den Studien nicht immer schlüssig, speziell die Behandlung der Hypokalämie. <p>Dosierungen der Arzneimittel variieren in den Studien, was Auswirkungen sowohl auf die Kalium- als auch auf die Glukosewerte hat.</p>
Evidenzgrad	Ia
QUORUM-Score	15/18

QUORUM = Qualität in der Berichterstattung von Metaanalysen (Quality of Reporting of Meta-Analyses).

Publikation von Pepine et al.⁴⁴

Die Publikation von Pepine et al. fasst in einem systematischen Review elf prospektive RCT mit Patienten, die ein oder ein erhöhtes Risiko für eine kardiovaskuläre Erkrankung haben und mit Standardtherapien behandelt werden, zusammen (Tabelle 16: Tabellarische Zusammenfassung von Pepine et al.). Ziel ist, die Diabetesentstehung unter antihypertensiver Therapie darzustellen. Der Review umfasst die CAPPP-, die STOP-2-, die HOPE-, die INSIGHT-, die LIFE-, die ALLHAT-, die ANBP2-, die SCOPE-, die ALPINE-, die CHARM- und die INVEST-Studie. Die Studien zeigen eindeutig eine signifikante Reduktion des Diabetesrisikos zwischen 15 % bis 87 % für Therapien mit ACE-Hemmer, ARB, oder Kalziumantagonisten.

Tabelle 16: Tabellarische Zusammenfassung von Pepine et al.

Autor	Pepine CJ, Cooper-DeHoff RM			
Titel	Cardiovascular Therapies and Risk for Development of Diabetes			
Publikationsdatum	2004			
Land	USA			
Journal	Journal of the American College of Cardiology			
Jahr/Dauer	1984 bis 2004			
Design	Systematischer Review von 11 prospektiven, randomisierten klinischen Studien			
Fallzahl	117.354			
Zielgruppe	Hypertensive Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko und medikamentöser Behandlung			
Alter	≥ 60 Jahre			
Thema/Fragestellung	Stellt die medikamentöse Behandlung von vorhandenen oder drohenden kardiovaskulären Erkrankungen ein erhöhtes Risiko zur Diabetesentstehung dar?			
Arzneimittel	BB, D, HCT, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer, ARB			
Interventionsgruppe	In Abhängigkeit der betrachteten Studien			
Kontrollgruppe	In Abhängigkeit der betrachteten Studien			
Einschlusskriterien	Hypertensive Personen mit persistierenden oder drohenden kardiovaskulären Erkrankungen			
Zielparameter	Anteil der Diabetesentstehung bei medikamentöser Behandlung kardiovaskulärer Erkrankungen			
Ergebnisse	Beschreibung von 11 prospektiven, randomisierten klinischen Studien			
	Studie	Follow-up-Jahre	Primäre Arzneimittel	% Diabetesinzidenz
	ALLHAT (6) n = 33.357	4,9	Chlorthalidon (C) (9.727) Amlodipine (A) (5.725) Lisinopril (L) (5.842)	11,6 ** 9,8 ** 8,1 **
	ALPINE (9) n = 392	1,0	Atenolol ± HCT (196) Candesartan ± Felodipine (196)	4,0 0,5
	ANBP2 (7) n = 6.083	4,1	HCT (2.826) Enalapril (2.800)	6,58 4,54
	CAPPP (1) n = 10.985	6,1	BB ± Diuretika (5.230) Captopril (5.183)	7,3 6,5
	CHARM (10) n = 7.599	3,1	Placebo *(2.721) Candesartan (2.718)	7,4 6,0
	HOPE (3) n = 9.297	5,0	Placebo *(2883) Ramipril (2.837)	5,4 3,6
	INSIGHT (4) n = 6.321	4,3	Co-Amilozide (2.511) Nifedipine (2.508)	7,0 5,4
	INVEST (11) n = 22.576	5,4	Atenolol ± HCT (8.078) Vermapril ± Trandolapril (8.098)	8,2 7,0
	LIFE (5) n = 9.193	4,8	Atenolol (3.979) Losartan (4.019)	8,0 6,0
	SCOPE (8) n = 4.937	5,0	Placebo *(2.175) Candesartan (2.167)	5,3 4,3
	STOP-2 (2) n = 6.614	6,25	Konventionelle Therapie (1.961) Kalziumantagonisten (1.965) ACE-Hemmer (1.969)	4,9 4,8 4,7
	* Mit oder ohne BB und D als Hintergrund. ** Anteil der Patienten Nüchternblutglukose im 4. Jahr (C, n = 2.606; A, n = 1.567; L, n = 1.464)			
	7 der 11 Studien sind doppelblind: ALLHAT, ALPINE, CHARM, HOPE, INSIGHT, LIFE, SCOPE.			
Die restlichen 4 Studien sind prospektiv randomisierte nichtverblindete Endpunktstudien.				
Die Behandlung mit ACE-Hemmern, ARB, Kalziumantagonisten verursachen die wenigsten Fälle einer Diabetesentstehung.				

Tabelle 16: Tabellarische Zusammenfassung von Pepine et al. – Fortsetzung

Limitationen	<p>Methodik der Studiensuche und des Studieneinschlusses nicht erläutert</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nur 7 der 11 Studien sind doppelblind durchgeführt. • Blutdrucksenkungen waren nicht immer gleich beschrieben oder erzielt → möglicherweise daher auch eine unproportionale Entwicklung von Diabetes. • Unterschiedlich hohe Dosen der Arzneimittel mit einhergehender nicht signifikanter Unterscheidung in neuen Diabetesfällen. • Das Patientengut von 2 Studien hatten aufgrund ihrer ethnischen Zugehörigkeit (kaukasisch) und geringem BMI keine oder nur sehr geringe Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen → damit das geringste Risiko einer Neuentstehung von Diabetes.
Evidenzgrad	1a
QUORUM-Score	9,5/18

ACE = Angiotensin-Umwandlungsenzym (Angiotensin converting enzyme). ALLHAT = The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (Studie). ALPINE = Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (Studie). ARB = Angiotensin-Rezeptorblocker. BB = Betablocker. BMI = Body-Mass-Index. CAPPP = The Captopril Prevention Project (Studie). CHARM = Candesartan in Heart Failure – Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity (Studie). D = Diuretika. HCT = Hydrochlorothiazid. HOPE = Heart Outcomes Prevention Study (Studie). INSIGHT = Intervention as a Goal in Hypertension Treatment Trial (Studie). INVEST = The International Verapamil-Trandolapril Study (Studie). LIFE = The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (Studie). n = Patientenzahl. QUORUM = Qualität in der Berichterstattung von Metaanalysen (Quality of Reporting of Meta-Analyses). SCOPE = The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (Studie). STOP-2 = Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study (Studie).

Publikation von Berglund et al.⁷

In einem RCT untersuchen Berglund et al. die Auswirkungen des Thiaziddiuretikums Bendroflumethiazid und dem Betablocker Propranolol auf Glukose-, Kalium-, Triglycerid- und Insulinwerte anhand von 120 zuvor unbehandelten, männlichen Hypertonikern im Alter von 47 bis 54 Jahren (Tabelle 17: Tabellarische Zusammenfassung von Berglund et al.). Die Patienten werden in zwei gleich große Gruppen randomisiert sowie hinsichtlich der antihypertensiven Effekte und metabolischen Nebenwirkungen miteinander verglichen. Nach zwölf bzw. 24 Monaten hat ein Patient unter Bendroflumethiazid einen Diabetes mellitus entwickelt. In beiden Gruppen hat sich die Glukosetoleranz verbessert und es werden keine Änderungen der Nüchternblutzucker-, Insulin- oder Triglyceridwerte festgestellt. Es gibt keine Veränderungen der Kaliumwerte in der Bendroflumethiazidgruppe, wohingegen das Serumkalium in der Propranololgruppe leicht ansteigt und übergewichtige Patienten eine größere Abnahme des Gesamtkaliums aufweisen.

Tabelle 17: Tabellarische Zusammenfassung von Berglund et al.

Autor	Berglund G, Andersson O, Larsson O, et al.
Titel	Antihypertensive effects and side-effects of Bendroflumethiazide and Propranolol
Publikationsdatum	1976
Land	Schweden
Journal	Acta medica Scandinavica
Jahr/Dauer	12 Monate, Verlängerung auf 24 Monate
Design	Randomisierte kontrollierte Studie
Fallzahl	120
Zielgruppe	Männliche Hypertoniker, geboren zwischen 1915 und 1925
Alter	47 bis 54 Jahre (~50,8 Jahre)
Thema/ Fragestellung	<ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der antihypertensiven Effekte mit Schwerpunkt auf den metabolischen Auswirkungen von Bendroflumethiazid und Propranolol in 2 randomisierten gleich großen Gruppen (n = 53) bei zuvor unbehandelten männlichen Hypertonikern. • Charakterisierung der Patienten, die metabolische Nebenwirkungen unter der Therapie mit Bendroflumethiazid entwickeln.
Arzneimittel	<ul style="list-style-type: none"> • Bendroflumethiazid: 2,5 mg/Tag • Propranolol: 80 mg/2-mal täglich <p>Wenn nach 2 Monaten Behandlung der Blutdruck SBD > 160 mmHg oder DBD > 95 mmHg beträgt, dann erfolgt in beiden Gruppen eine Dosisverdopplung.</p>
Interventionsgruppe	Diuretikum: Bendroflumethiazid n = 53 (exkl. 4 Drop-outs)
Kontrollgruppe	BB: Propranolol n = 63 (exkl. 10 Drop-outs)

Tabelle 17: Tabellarische Zusammenfassung von Berglund et al. – Fortsetzung

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Männliche Hypertoniker • Keine vorherige antihypertensive Behandlung • Bluthochdruck = SBD > 170 oder DBD > 105 bei zwei verschiedenen Messungen • Patienten mit milder bzw. moderater Hypertonie, die für eine Therapie mit nur einem Antihypertensivum geeignet sind.
Ausschlusskriterien	Notwendige Kombinationstherapie, um den Zielblutdruck zu erreichen
Zielparameter	<ul style="list-style-type: none"> • Nüchtern-glukosewert • Glukosewert eine Stunde nach Gabe von Glukose (OGTT) • Plasmainsulin • Triglyceride • Serumkaliumkonzentration • Gesamtkalium
Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> • Innerhalb eines Zeitraums von 12 Monaten entwickelt ein Studienteilnehmer Diabetes mellitus unter der Behandlung von Bendroflumethiazid. • Die Glukosetoleranz verbessert sich in den 12 Monaten mit beiden Antihypertensiva, wobei keine Veränderungen der Nüchtern-glukose, Insulin- oder Triglyceridkonzentration festzustellen ist. Veränderungen des Nüchternblutzuckers zwischen dem Ausgangswert (vor Behandlung) und nach 12 Monaten Behandlung ist negativ korreliert zu der Konzentration vor Behandlung in beiden Gruppen. Diejenigen mit hohen initialen Werten waren diejenigen, die eher zu einer Blutzuckersenkung neigen. • Die Veränderungen in der Glukosetoleranz während der 12-monatigen Therapie ist negativ korreliert zur initialen Glukosetoleranz. Die Autoren folgern, dass dies ein Hinweis dafür ist, dass Hypertoniker mit einer schlechten anfänglichen Glukosetoleranz, diejenigen sind, deren Glukosetoleranz sich während der Therapie mit Bendroflumethiazid und Propranolol verbessert. • Es gibt keine Veränderungen des Serumkaliums oder Gesamtkaliums unter der 12-monatigen Behandlung mit Bendroflumethiazid, wobei Serumkalium während der Behandlung mit Propranolol ansteigt. Die Verlängerung der Studie auf 24 Monate verändern die Ergebnisse nicht hinsichtlich der metabolischen Veränderungen. • In der Bendroflumethiazidgruppe sind Veränderungen des Gesamtkaliums positiv korreliert mit dem Körpergewicht vor Behandlung ($r = 0,42$, $p < 0,01$) und dem Körperfett ($r = 0,38$, $p < 0,01$) und dem relativen Körpergewicht ($r = 0,54$, $p < 0,001$). Dieses bedeutet, dass übergewichtige Patienten eine größere Abnahme des Gesamtkaliums aufwiesen. • Es werden keine Korrelationen zwischen den Veränderungen des Serumkaliums des Ausgangswerts und des Werts nach 12 Monaten gefunden. • Schlussfolgerung der Autoren: Bendroflumethiazid und Propranolol sind beide nützlich als antihypertensive Behandlung. Das Risiko des eingeschränkten Glukosemetabolismus und Kaliumgleichgewichts scheint unter der Therapie mit Bendroflumethiazid bei Patienten mit milder Hypertonie nur sehr gering zu sein. • Die Ergebnisse unterstützen nicht die klinische Meinung, dass Diuretika bei Patienten mit eingeschränkter Glukosetoleranz vermieden werden sollte.
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Verblindung • Geringe Studiengröße • Kurze Dauer
Evidenzgrad	Ib
Jadad	3/5

BB = Betablocker. DBD = Diastolischer Blutdruck. n = Patientenzahl. OGTT = Orale Glukosetoleranztest. p = Überschreitungswahrscheinlichkeit. r = Korrelationskoeffizient. SBD = Systolischer Blutdruck.

Publikation von Bosch et al.⁸

Die doppelblinde, randomisierte kontrollierte DREAM-Studie untersucht die Effekte des ACE-Hemmers Ramipril auf die Inzidenz des Diabetes mellitus als primären Zielparameter (Tabelle 18: Tabellarische Zusammenfassung von Bosch et al.). Insgesamt werden 5.269 Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen oder eingeschränkter Glukosetoleranz in eine Gruppe mit Ramipril oder in eine Placebo/Rosiglitazongruppe randomisiert und drei Jahre beobachtet. Die Diabetesinzidenz unterscheidet sich in beiden Gruppen signifikant. Sie beträgt 18,1 % in der Ramipril- und 19,5 % in der Placebogruppe. Ebenso zeigen die Patienten in der Ramiprilgruppe eher eine Regression zur Normoglykämie im

Vergleich zu den Patienten, die Placebo erhalten. Zum Ende der Studie ist die Nüchternglukosekonzentration nicht signifikant geringer als in der Placebogruppe, obwohl die Plasmaglukose nach zweistündiger oraler Glukoseladung in der Ramiprilgruppe signifikant geringer ist. Bei Patienten mit eingeschränkter Glukosetoleranz führt die Therapie mit ACE-Hemmer Ramipril nicht zu einer signifikanten Reduktion der Diabetesinzidenz, aber führt zu einer signifikanten Steigerung der Regression zu glykämischen Werten im Normbereich.

Tabelle 18: Tabellarische Zusammenfassung von Bosch et al.

Autor	Bosch J, Gerstein HC, Yusuf S, Holman RR, et al.													
Titel	Effect of Ramipril on the Incidence of Diabetes (DREAM-Studie)													
Publikationsdatum	2006													
Land	Kanada													
Journal	The New England Journal of Medicine													
Jahr/Dauer	3 Jahre													
Design	Prospektive, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie													
Fallzahl	5.269													
Zielgruppe	Hypertensive Patienten mit verminderter Glukosetoleranz													
Alter	≥ 30 Jahre													
Thema/Fragestellung	Untersuchung der Effekte von Ramipril auf die Entwicklung von Diabetes mellitus und Tod. Vermindert Ramipril die Neuentstehung von Diabetes mellitus bei Patienten mit niedrigen Nüchternglukosewerten oder eine gestörte Glukosetoleranz, die aber nur ein geringes kardiovaskuläres Risiko haben?													
Arzneimittel	Ramipril 1 x tgl: 5 mg 1. + 2. Monat, 10 mg ab dem 2. Monat, 15 mg ab dem 12. Monat Placebo 1 x tgl: 4 mg 1. + 2. Monat, 8 mg ab 2. Monat													
Interventionsgruppe	ACE-Hemmer: Ramipril													
Kontrollgruppe	Placebo; Rosiglitazone													
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit erhöhten Nüchternblutzuckerwerten (110 bis 126 mg/dl). • Patienten mit verminderter Glukosetoleranz (140 bis 200 mg/dl 2 Stunden nach oraler Glukoseeinnahme). 													
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetologische Vorerkrankung ohne Gestationsdiabetes • Kardiovaskuläre Erkrankungen 													
Zielparameter	<ul style="list-style-type: none"> • Neu diagnostizierter Diabetes oder Todesfälle. • Kombination aus kardialen und renalen Ereignissen. 													
Ergebnisse	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Outcomes</th> <th>Ramipril</th> <th>Placebo</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Normale Glukosetoleranz</td> <td>1.116 (42,5 %)</td> <td>1.012 (38,2 %)</td> </tr> <tr> <td>Kardiovaskuläre Ereignisse</td> <td>67 (2,6 %)</td> <td>63 (2,4 %)</td> </tr> <tr> <td>Tod</td> <td>31 (1,2 %)</td> <td>32 (1,2 %)</td> </tr> </tbody> </table>		Outcomes	Ramipril	Placebo	Normale Glukosetoleranz	1.116 (42,5 %)	1.012 (38,2 %)	Kardiovaskuläre Ereignisse	67 (2,6 %)	63 (2,4 %)	Tod	31 (1,2 %)	32 (1,2 %)
	Outcomes	Ramipril	Placebo											
Normale Glukosetoleranz	1.116 (42,5 %)	1.012 (38,2 %)												
Kardiovaskuläre Ereignisse	67 (2,6 %)	63 (2,4 %)												
Tod	31 (1,2 %)	32 (1,2 %)												
	<ul style="list-style-type: none"> • Die Inzidenz der primären Outcomes unterscheidet sich nicht signifikant zwischen der Ramipril- (18,1 %) und der Placebogruppe (19,5 %). • Das HR beträgt für die Ramiprilgruppe 0,91 (95 %-KI: 0,80-1,03, p = 0,15). Es ist wahrscheinlicher für Studienteilnehmer, die Ramipril erhalten, dass eine rückläufige Entwicklung zur Normoglykämie zu erreichen als für Studienteilnehmer, die Placebo erhalten HR = 1,16 (95 %-KI: 1,07-1,27; p = 0,001). • Zu Studienende ist der Median der Nüchtern-Plasmaglukose nicht signifikant geringer in der Ramipril- (102,7 mg/dl bzw. 5,70 mmol/l) als in der Placebogruppe (103,4 mg/dl bzw. 5,74 mmol/l, p = 0,07), obwohl die Plasmaglukose Level 2 Stunden nach oraler Glukosebelastung signifikant geringer in der Ramiprilgruppe (135,1 mg/dl bzw. 7,50 mmol/l versus 140,5 mg/dl bzw. 7,80 mmol/l, p = 0,001) sind. <p>Eine Subgruppenanalyse mit Rosiglitazone ergibt eine Reduktion von Diabetesentstehung und Todesfällen.</p> <p>Bei Personen mit erhöhten Nüchternglukosewerten oder verminderter Glukosetoleranz konnte die Einnahme von Ramipril über einen Zeitraum von 3 Jahren keine signifikante Verminderung neuentstandener Diabetesfälle erzielen. Eine rückläufige Entwicklung zur Normoglykämie wird allerdings verzeichnet.</p>													

Tabelle 18: Tabellarische Zusammenfassung von Bosch et al. – Fortsetzung

Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Geringe Dauer von 3 Jahren • Zu kurze Studiendauer mit zu wenigen Patienten um eine Reduktion von neu diagnostiziertem Diabetes dieser Population aufzeigen zu können (falls sie existiert) • Eine große Anzahl der Patienten erhält neben der Studienmedikation unterschiedliche Antihypertensiva, Antidiabetika und Lipidsenker. Dadurch ist der Einfluss der verschiedenen Arzneimittel schwer einzuschätzen.
Evidenzgrad	Ib
Jadad-Score	5/5

ACE = Angiotensin-Umwandlungsenzym. DREAM = Diabetes REDuction Approaches with ramiril and rosiglitazone Medications (Studie). HR = Hazard ratio. KI = Konfidenzintervall. p = Überschreitungswahrscheinlichkeit.

Publikation von Cooper-DeHoff et al.¹¹

Die International Verapamil-Trandolapril (INVEST)-Studie berichtet über die Inzidenz des Diabetes mellitus von 16.176 nichtdiabetischen, hypertensiven Patienten mit koronarer Herzerkrankung, die einer Therapie, die auf dem Kalziumantagonisten Verapamil bzw. auf dem Betablocker Atenolol basiert (Tabelle 19: Tabellarische Zusammenfassung von Cooper-DeHoff et al.). Die Inzidenz des Diabetes mellitus ist signifikant geringer in der Verapamil/Trandolapril- (7,0 %) als in der Atenolol/Hydrochlorothiazidgruppe (8,2 %). Die Behandlung mit Hydrochlorothiazid ist in beiden Behandlungsarmen mit einer Diabetesentwicklung assoziiert.

Tabelle 19: Tabellarische Zusammenfassung von Cooper-DeHoff et al.

Autor	Cooper-DeHoff R, Cohen JD, Bakris GL et al.
Titel	Predictors of development of Diabetes Mellitus in patients with coronary artery disease taking antihypertensive medications (findings from the International Verapamil SR-Trandolapril Study (INVEST))
Publikationsdatum	2006
Land	USA
Journal	American Journal of Cardiology
Jahr/Dauer	Durchschnittlich 2,8 Jahre (+/- 0,85 Jahre)
Design	Randomisierte kontrollierte Studie (INVEST)
Fallzahl	n = 22.576 wovon n = 16.176 ohne Diabetes bei Einschluss
Zielgruppe	Patienten mit klinisch instabiler kardiovaskulärer Erkrankung \geq 50 Jahre
Alter	66 +/- 10 Jahre
Thema/ Fragestellung	<ul style="list-style-type: none"> • Die Studie analysiert klinische Charakteristika bei neu diagnostiziertem Diabetes mellitus bei Patienten mit antihypertensiver Behandlung und koronarer Herzkrankheit. • Die INVEST-Studie vergleicht eine Kalziumantagonisten = Verapamil-SR versus BB = Atenolol-basierte Strategien mit Trandolapril und/oder Hydrochlorothiazide als Blutdrucksenker bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung.
Arzneimittel	Kalziumantagonist Verapamil versus BB Atenolol
Interventionsgruppe	Verapamil-SR-basierte Behandlung, n = 8.098
Kontrollgruppe	Atenolol-basierte Behandlung, n = 8.078
Einschlusskriterien	Nicht genannt
Ausschlusskriterien	Nicht genannt
Zielparameter	<ul style="list-style-type: none"> • Identifizierung von Prädiktoren der Entwicklung eines Diabetes mellitus bei Patienten mit kardiovaskulärer Erkrankung unter antihypertensiver Therapie. • Neu diagnostizierter Diabetes mellitus.

Tabelle 19: Tabellarische Zusammenfassung von Cooper-DeHoff et al. – Fortsetzung

Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> • 8.098 Patienten werden in die Verapamil SR-basierte Behandlungsstrategie eingeschlossen und 8.078 in die Atenolol-basierte Strategie. • Patienten in der Verapamil-SR-Strategie haben eine signifikant geringere Diabetes mellitus-Rate (7,0 %, 569 Patienten) als Patienten in der Atenololstrategie (8,2 %, 665 Patienten): unadjustiertes HR: 0,85 (95 %-KI: 0,76-0,95; p < 0,01). • Es gibt 25 Fälle mit einem neu diagnostizierten Diabetes mellitus/1.000 Patientenjahre in der Verapamil- und 30 in der Atenololgruppe. • In der Verapamilgruppe leben mehr Patienten Diabetes-frei in der gesamten Studienlaufzeit. • Charakteristika, die mit einem Risiko für einen unter antihypertensiver Therapie neu diagnostizierten Diabetes mellitus assoziiert waren: Wohnsitz in den USA, lateinamerikanische Ethnizität, linksventrikuläre Hypertrophie, früherer Schlaganfall/TIA, koronare Revaskularisation, Hypercholesterinämie, hoher BMI und höherer systolischer Blutdruck im Verlauf. • Durch die zusätzliche Gabe von Trandolapril zu Verapamil sinkt das Risiko für Diabetes mellitus und bei Zugabe von Hydrochlorothiazid zu Atenolol steigt das Risiko für die Entstehung eines Diabetes mellitus. • Nach 24 Monaten sind in der Verapamil-SR-basierten und Atenolol-basierten Strategie, die Verwendung von Verapamil-SR 82 % und 0 % (4.682 Patienten und keinem Patienten), wobei die Verwendung von Atenolol 0 % und 78 % (0 Patienten und 4.454 Patienten) beträgt. Die Verwendung von Trandolapril war 60 % und 48 % (3.404 Patienten und 2.735 Patienten, p < 0,001). • Die Einnahme von Hydrochlorothiazid beträgt 41 % und 59 % (2.343 und 3.383 Patienten, p < 0,001) von insgesamt 5.721 und 5.701 Patienten. • Nach 24 Monaten ist die durchschnittliche Anzahl der Studienarzneimittel 2,0 +/- 0,03 (SE) für Patienten, die einen Diabetes mellitus entwickeln versus 1,8 +/- 0,01 bei Patienten, die keinen Diabetes entwickeln. Die durchschnittliche Anzahl der Studien plus antihypertensiven Arzneimittel, die nicht studienrelevant sind, beträgt 2,8 versus 2,4; p < 0,001). Die Notwendigkeit der Einnahme von mehr als einem Arzneimittel ist häufiger bei Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes als bei Patienten ohne Diabetes (40 % versus 29 %) festzustellen. • Ausgehend von 50 mg/Tag Atenolol als Referenz (HR = 1,0) ist die Zugabe von Hydrochlorothiazid zu Atenolol mit einem erhöhten Diabetesrisiko assoziiert (12,5 und 50 mg/Tag; HR = 1,07; 95 %-KI 0,84-1,35; 25 und 100 mg/Tag HR = 1,38; 95 %-KI 1,06-1,80). Die Zugabe von Trandolapril (2 und 4 mg/Tag hat keine signifikante Änderung für dieses erhöhte Risiko bewirkt. • Die Zugabe von Trandolapril zu Verapamil-SR ist assoziiert mit einem verringerten Diabetesrisiko (2 und 180 mg/Tag; HR = 0,56; 95 %-KI 0,43-0,74; 4 und 240 mg/Tag; HR = 0,58; 95 %-KI 0,44-0,78). Dies wird auch aufrecht gehalten, wenn Hydrochlorothiazid (12,5 bis 25 mg/Tag; HR = 0,63 zu 0,72; 95 %-KI 0,48-0,96) gegeben wird.
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Labordaten zur Klassifizierung eines neu diagnostizierten Diabetes sind nicht systematisch gesammelt worden. Die Diabetesdiagnose basiert auf den Berichten der Prüfarzte • Keine placebokontrollierte Studie, deshalb war es nicht möglich festzustellen, ob Verapamil oder Trandolapril allein zu einem Schutz führt oder ob Atenolol oder Hydrochlorothiazid allein zu einer Beschleunigung der Diabetesentstehung führte. • Die Daten lassen vermuten, dass Trandolapril einen protektiven Effekt in der Verapamil-SR-Gruppe hat • Patienten, in der Atenololgruppe, erhalten häufig länger Hydrochlorothiazid.
Evidenzgrad	Ib
Jadad-Score	2/5

BB = Betablocker. BMI = Body-Mass-Index. HR = Hazard ratio. INVEST = The International Verapamil-Trandolapril Study (Studie). KI = Konfidenzintervall. n = Patientenzahl. p = Überschreitungswahrscheinlichkeit. SE = Standardfehler (standard error). SR = Fortlaufende Freisetzung (sustained-release). TIA = Transitorisch ischämische Attacke.

Publikation von Bakris et al.⁴

Bakris et al. untersuchen anhand eines prospektiven RCT die die Änderungen der Glukosetoleranz zu Beginn und am Ende der Studie sowie die Entstehung eines Diabetes mellitus unter der Behandlung mit einer Kombination aus Kalziumantagonist/ACE-Hemmer im Vergleich zu einer Kombination aus ARB/Thiaziddiuretikum bei Patienten mit Hypertonie und eingeschränkter Glukosetoleranz (Tabelle 20:

Tabellarische Zusammenfassung von Bakris et al.). Nach Studienende zeigt sich für die Gruppe, die eine Kombination aus Kalziumantagonist/ACE-Hemmer erhalten hat, keine Änderung im Glukosetoleranztest, während die Werte in der ARB/Thiaziddiuretikumgruppe ansteigen. Die Diabetesentstehung ist ebenfalls größer in der ARB/Thiaziddiuretikum- als in der Vergleichsgruppe.

Tabelle 20: Tabellarische Zusammenfassung von Bakris et al.

Autor	Bakris G, Molitch M, Hewkin A et al.
Titel	Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome (STAR)
Publikationsdatum	2006
Land	USA
Journal	Diabetes Care
Jahr/Dauer	12 Monate
Design	Prospektive randomisierte kontrollierte Studie
Fallzahl	240
Zielgruppe	Patienten mit eingeschränkter Glukosetoleranz und Hypertonie
Alter	Durchschnittlich 56,6 Jahre
Thema/Fragestellung	Prüfung der Hypothese, ob eine fixe Dosierung T/V-SR im Vergleich zu einer fixen Dosierung L/H hinsichtlich der Glukosetoleranz überlegen ist. Verlauf von 1 Jahr.
Arzneimittel	Kombination ACE-Hemmer/Kalziumantagonist T/V und ARB/Diuretikum und L/H. Die Dosierung wird so gewählt, dass sich ein SBD von < 130 mmHg ergibt. Wenn der Zielblutdruck nach 4 Wochen nicht erreicht wird, kann in beiden Armen Clonidine gegeben werden.
Interventionsgruppe	n = 119; T/V 1 x täglich 2/180 mg (T/V)
Kontrollgruppe	n = 121; L/H 1 x täglich 50/12,5 mg (L/H)
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Alter: > 21 Jahre • Diagnose eines metabolischen Syndroms (definiert Nüchternglukosewert ≥ 100 und ≤ 125 mg/dl, kontrollierte Hypertonie (SBD < 140 mmHg) während der Behandlung von 2 Antihypertensiva oder 1 SBD unter Monotherapie ≥ 130 and > 160 wenn auf Monotherapie und eine der Folgenden: HDL Cholesterol < 40 mg/dl (Männer), < 50 mg/dl (Frauen); Triglycerid ≥ 150 mg/dl und Taillenumfang > 40 Inch (Männer) und > 35 Inch (Frauen).
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes, mit mehr als 2 Antihypertensiva • Sekundäre Hypertonie • Gebrauch von NSAID, Cyclooxygenase-2 Inhibitoren, Niacin > 100 mg/Tag, oder Schleifendiuretika • Renale Insuffizienz (Kreatinin > 1,4 mg/dl und/oder Urin-Albumin-Kreatinin-Verhältnis > 0,3 g/g)
Zielparameter	Primär: Messung der Änderung des Blutzuckers zwischen Ausgangswert zu Studienbeginn und -ende (nach 1 Jahr). Sekundär: Änderung in Insulinsensitivität, Blutdruck, Inzidenz Diabetesentstehung, Lipide, und Entzündungsmarker.
Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> • Nach 12 Wochen und 52 Wochen haben 3 x mehr Patienten aus der L/H Gruppe einen Diabetes entwickelt: <ul style="list-style-type: none"> ○ Nach 12 Wochen: Inzidenz Diabetesentstehung T/V = 6/86 7 %; L/H = 20/93 21,5 %, p = 0,007. ○ Nach 1 Jahr: Inzidenz Diabetesentstehung T/V = 10/91 11 %; L/H = 25/94 26,6 %, p = 0,002. • Fixe Dosierung der Kombination von T/V reduziert das Risiko der Diabetesentstehung im Vergleich zu L/H Therapie • Mehr als 3 x so viele Patienten entwickeln einen neuen Diabetes mellitus in der T/V- versus L/H-Gruppe

Tabelle 20: Tabellarische Zusammenfassung von Bakris et al. – Fortsetzung

Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> Keine Doppelblindstudie. Keine placebokontrollierte Studie. Die Blutdruckkontrolle durch ein 24-h Monitoring bestätigt die Angaben der Arztpraxen, jedoch nur bei einer Teilmenge. Bewertung der Diabetesentstehung basiert auf Laborwerten ohne weitere Bestätigung durch eine Messung der Glukosetoleranz.
Evidenzgrad	Ib
Jadad	3/5

ACE = Angiotensin-Umwandlungsenzym. ARB = Angiotensin-Rezeptorblocker. HDL = High Density Lipoprotein. L/H = Losartan/Hydrochlorothiazide. n = Patientenzahl. NSAID = Nichtsteroidale Antiphlogistika/Antirheumatika. T/V = Tandolapril/Verapamil (Kalziumantagonist/ACE-Hemmer). SBD = Systolischer Blutdruck. STAR = Study of Trandolapril/Verapamil and Insulin Resistance (Studie).

Publikation von Bakris et al.⁵

Die Publikation von Bakris et al. stellt Ergebnisse einer Open-label-Verlängerung der zuvor beschriebenen STAR-Studie vor (Tabelle 21: Tabellarische Zusammenfassung von Bakris et al.). Patienten erhalten in der STAR-Studie eine fixe Kombination aus einem Kalziumantagonisten und ACE-Hemmer bzw. eine fixe Kombination aus einem ARB und Thiaziddiuretikum (L/H). In der Verlängerungsstudie (STAR-LET) wechselt die Gruppe von der Kombination ARB und Thiaziddiuretikum auf die Kombination Kalziumantagonist/ACE-Hemmer (T/V). Ziel ist herauszufinden, ob der Effekt von Hydrochlorothiazid auf die Glukosetoleranz und Diabetesneuentwicklung reversibel ist, wenn auf eine Kombination ohne Diuretikum umgestellt wird. Für Patienten in der L/H-Gruppe, die für zwölf Monate L/H erhalten und dann zu T/V wechseln, kann gezeigt werden, dass die Diabetesentstehung reversibel ist, wenn von einer Therapie mit Diuretika auf eine Therapie mit einem Nichtdiuretikum/ACE-Kombination umgestellt wird.

Tabelle 21: Tabellarische Zusammenfassung von Bakris et al.

Autor	Barkis G, Molitch M, Zhou Q et al.
Titel	Reversal of diuretic-associated impaired glucose tolerance and new-onset diabetes: results of the STAR-LET study
Publikationsdatum	2008
Land	USA
Journal	Journal of the cardiometabolic syndrome
Jahr/Dauer	6 Monate
Design	Open-label Erweiterung einer randomisierten kontrollierten Studie (STAR)
Fallzahl	123 Patienten aus der STAR-Studie
Zielgruppe	Patienten mit Bluthochdruck und metabolischem Syndrom
Alter	45 bis 68 Jahre
Thema/ Fragestellung	Kann der glykämische Einfluss von Hydrochlorothiaziden durch den Wechsel zu einer Kombination von Verapamil mit Renin-Angiotensinsystem-Hemmern aufgehoben werden?
Arzneimittel	Trandolapril in Kombination mit Verapamil - Patienten, die in STAR Losartan in Verbindung mit Hydrochlorothiazid bekamen, werden für STAR-LET auf Trandolapril in Kombination mit Verapamil in Abhängigkeit der Ursprungsdosierung umgestellt: → 50/12,5 mg L/H umgestellt zu 2/180 mg T/V → 100/25 mg L/H umgestellt zu 4/240 mg T/V
Interventionsgruppe	Weiterverordnung von T/V in STAR-LET
Kontrollgruppe	ARB/Diuretikum mit Wechsel auf ACE-Hemmer/Kalziumantagonist (T/V)
Einschlusskriterien	Beendigung der STAR-Studie Negativer Schwangerschafts-Urin-Test bei Frauen im gebärfähigem Alter
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> Schwangerschaft Frauen in der Stillzeit Aktuelle Diabetesdiagnose Sekundäre Hypertonie Gebrauch von Nicht-steroidalen Antirheumatika und COX-2-Hemmern, Schleifen-diuretika oder Nicotinsäure mit Dosen > 100 mg/dl Patienten mit Niereninsuffizienz

Tabelle 21: Tabellarische Zusammenfassung von Bakris et al. – Fortsetzung

Zielparameter	<ul style="list-style-type: none"> • Primärer Zielparameter: Veränderung im 2-Stunden-OGTT der Serumglukosekonzentration von der Baseline (definiert: 52. Woche der STAR-Studie/letzte Visite) bis 6 Monate (letzte Visite der STAR-LET-Studie). • Sekundärer Zielparameter: Diabetesinzidenz (Nüchternglukose \geq 126 mg/dl oder OGTT \geq 200 mg/dl)
Ergebnisse	<p>Insgesamt 123 von 240 (81 %) beenden die STAR-Studie und werden in STAR-LET eingeschlossen. 60 Patienten setzten die Behandlung mit T/V fort und 63 Patienten wechselten von L/H zu T/V</p> <ul style="list-style-type: none"> • Von 49 Patienten haben 7 (14 %) am Ende von STAR-LET Diabetes. • Unter den Patienten, die schon unter STAR Diabetes entwickelt haben, erfüllen bei Beendigung von STAR-LET nur noch 1 von 3 in der Interventions- und 5 von 10 in der Kontrollgruppe die Kriterien für eine Diabetesdiagnose. Allerdings ist der Unterschied aufgrund der geringen Anzahl nicht statistisch signifikant. <p>Glykämische Kontrolle:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Erhöht in der L/H-Gruppe zu Beginn der STAR-LET • Nach 18 Monaten Behandlung waren Glukosewerte in der fortlaufenden T/V-Gruppe unverändert zur STAR-Baseline (n = 57; 2-Stunden-OGTT Baseline der STAR-Studie: 7,7 +/- 2,4 versus STAR-LET (Studienende) 8,1 +/- 3,3 mmol/L- p = 0,18) • Nach 6 Monaten: glykämische Kontrolle der in L/H Gruppe, die zu T/V wechseln, hatten sich die Glukosewerte verglichen mit der STAR-Baseline verbessert (n = 49; 2-Stunden-OGTT 7,3 +/- 1,9 versus 7,2 +/- 2,3 mmol/l). • Patienten mit metabolischem Syndrom, die mit T/V über 18 Monate behandelt werden, erfahren keine Beeinträchtigung hinsichtlich der Glukosewerte im Vergleich zur Baseline der STAR-Studie. • Anstieg der Glukose wird im 2-Stunden-OGTT in der Gruppe, die T/V fortlaufend in beiden Studien erhalten, ermittelt. Dieses hängt mit dem Anstieg von Hydrochlorothiazid zusammen, obwohl der Endwert der STAR-LET nicht signifikant unterschiedlich ist zu dem der STAR-Baseline. • Für Patienten in der L/H-Gruppe, die für 12 Monate L/H erhielten und dann zu T/V wechseln, kann gezeigt werden, dass die Diabetesentstehung reversibel ist, wenn von einer Therapie mit Diuretika auf eine Therapie mit einem Nichtdiuretikum/ ARB Kombination umgestellt wird. • 13 Patienten entwickeln einen Diabetes.
Limitationen	Kleine Patientenzahl, kurzer Follow-up, nicht doppelt verblindet, keine Fallzahlbestimmung, keine Rerandomisierung.
Evidenzgrad	Ib
Jadad-Score	2/5

ACE = Angiotensin-Umwandlungsenzym. ARB = Angiotensin-Rezeptorblocker. L/H = Losartan/Hydrochlorothiazid. OGTT = Orale Glukosetoleranztest. STAR = Study of Trandolapril/Verapamil and Insulin Resistance (Studie). STAR-LET = Study of Trandolapril/Verapamil and Insulin Resistance – Long-Term Extension Trial (Studie). T/V = Trandolapril/Verapamil. p = Überschreitungswahrscheinlichkeit.

Publikation von Dahlöf et al.¹²

Die LIFE-Studie ist ein doppelblindes RCT, das untersucht, ob die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität unter Therapie mit den ARB Losartan geringer ist als mit dem Betablocker Atenolol (Tabelle 22: Tabellarische Zusammenfassung von Dahlöf et al.). Ein sekundärer Zielparameter ist die Diabetesentstehung in den beiden Gruppen. Unter 7.998 Nichtdiabetikern mit Hypertonie und linksventrikuläre Hypertrophie entwickeln 6 % der Patienten, die mit Losartan behandelt werden und 8 % der Patienten, die mit Atenolol allein oder mit Hydrochlorothiazid behandelt werden, einen Diabetes mellitus.

Tabelle 22: Tabellarische Zusammenfassung von Dahlöf et al.

Autor	Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE et al.
Titel	Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention for endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol
Publikationsdatum	2002
Land	International
Journal	Lancet

Tabelle 22: Tabellarische Zusammenfassung von Dahlöf et al. – Fortsetzung

Jahr/Dauer	Einschluss: Juni 1995 bis Mai 1997, durchschnittliche Dauer: 4,8 Jahre (SD: 0,9)
Design	Doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie
Fallzahl	9.193
Zielgruppe	Patienten mit essenziellem Bluthochdruck und LVH
Alter	Durchschnittlich 66,9 Jahre
Thema/ Fragestellung	Untersuchung der Hypothese und Fragestellung, ob der selektive Angiotensin-II Typ 1-Rezeptor Antagonismus mit Losartan effektiver ist bezüglich der Verminderung kardiovaskulärer Morbidität und Mortalität als der BB Atenolol
Arzneimittel	1-mal täglich Losartan- oder Atenolol-basierte antihypertensive Behandlung für mindestens 4 Jahre und bis 1.040 Patienten ein primäres kardiovaskuläres Ereignis erleiden. Dosiserhöhung von 50 mg bis 100 mg bis Zielblutdruck erreicht wird.
Interventionsgruppe	ARB (Losartan): n = 4.605
Kontrollgruppe	BB (Atenolol) n = 4.588
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Bluthochdruck – im Sitzen: 160-200/95-115 mmHg • 55 bis 80 Jahre mit behandeltem oder unbehandeltem Bluthochdruck • Bestätigte LVH
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Sekundärer Bluthochdruck • Myokardinfarkt oder Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate • Patienten mit Angina pectoris, die mit BB oder Kalziumantagonisten behandelt werden • Herzversagen oder LVH 40 % oder weniger
Zielparameter	Primär: kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, Myokardinfarkt, und Schlaganfall. Sekundär: Mortalität, Angina pectoris, Revaskularisierung, Herzstillstand, Diabetesentstehung
Ergebnisse	Diabetesentstehung: 25 %ige geringere Inzidenz in der Losartangruppe Losartan: 241 (6 %) Atenolol: 319 (8 %) Adjustiertes HR = 0,75, 95 %-KI: 0,63-0,88, p = 0,001 Die Verteilung von zusätzlichen Arzneimitteln und Hydrochlorothiazid unterscheidet sich nicht zwischen den Gruppen. Durchschnittliche Dosierungen von Losartan betrug 82 (24) und 79 (26) in der Atenololgruppe
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Die Studienpopulation ist überwiegend kaukasisch • Die ausgewählten Studienteilnehmer gehören einer Hochrisikogruppe hinsichtlich kardiovaskulärer Erkrankungen an. Ergebnisse sind in diesem Kontext zu betrachten. Diabetesentstehung ist kein primärer Endpunkt der Studie.
Evidenzgrad	Ib
Jadad-Score	4/5

ARB = Angiotensin-Rezeptorblocker. BB = Betablocker. HR = Hazard ratio. KI = Konfidenzintervall. LIFE = The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (Studie). LVH = Linksventrikuläre Hypertrophie. SD = Standardabweichung.

Publikation von Julius et al.²⁶

Julius et al. (Tabelle 23: Tabellarische Zusammenfassung von Julius et al.) berichten über die Ergebnisse der VALUE-Studie. Patienten mit Hypertonie und erhöhtem kardiovaskulärem Risiko werden in eine Behandlungsgruppe mit dem ARB Valsartan oder dem Kalziumantagonisten Amlodipin randomisiert. Außerdem ist in beiden Gruppen die zusätzliche Therapie mit Hydrochlorothiazid möglich. Die Neuentstehung von Diabetes mellitus ist in der Valsartangruppe signifikant geringer: während der Studiendauer entwickeln 13,8 % der Patienten in der Valsartangruppe einen Diabetes mellitus, in der Amlodipingruppe sind es 16,4 %. Die Diabetesentstehung stellt hier einen sekundären Zielparameter dar.

Tabelle 23: Tabellarische Zusammenfassung von Julius et al.

Autor	Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR										
Titel	Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipin: the VALUE randomised trial										
Publikationsdatum	2004										
Land	Schweden										
Journal	The Lancet										
Jahr/Dauer	Durchschnittlich 4,2 Jahre										
Design	Multinationale, prospektive, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie										
Fallzahl	15.245										
Zielgruppe	Behandelte und unbehandelte hypertensive Personen mit hohem Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse										
Alter	≥ 50 Jahre										
Thema/Fragestellung	Reduziert Valsartan im Vergleich zu Amlodipin die kardiale Morbidität und Mortalität bei hypertensiven Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko?										
Arzneimittel	Valsartan 1 x tgl: 1. Monat: 80 mg, ab 2. Monat 160 mg, ab 3. Monat 160 mg + HCTZ 12,5 mg, ab 4. Monat HCTZ 25 mg, ab 5. Monat + andere Antihypertonika Amlodipin 1 x tgl: 1. Monat 5 mg, 2. Monat 10 mg, 3. Monat 10 mg + HCTZ 12,5 mg, 4. Monat 10 mg + HCTZ 25 mg, 5. Monat + andere Antihypertonika Die Behandlung in der Studie wird beobachtet bis 1.450 Patienten einen primären Endpunkt bestehend aus kardialer Morbidität und Mortalität erreichen.										
Interventionsgruppe	ARB: Valsartan										
Kontrollgruppe	Kalziumantagonist: Amlodipin										
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Behandelte oder unbehandelte Hypertonie • Diagnostizierte Koronarerkrankung • Zerebrovaskuläre Erkrankung • Periphere Gefäßverschlusserkrankung • Linksventrikuläre Hypertrophie • Kombination aus kardiovaskulären Ereignissen und Risikofaktoren (primary composite): männliches Geschlecht, älter als 50 Jahre, diagnostizierter Diabetes mellitus, derzeitiges Rauchen, hoher Cholesterinwert, linksventrikuläre Hypertrophie, Proteinurie laut Urinmessstäbchen, Serumkreatinin 150-265 µmol/l 										
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Perkutane Angioplastie koronararterieller Bypass innerhalb der letzten 3 Monate • Klinisch relevante Herzklappenerkrankung • Zerebrovaskulärer Zwischenfall innerhalb der letzten 3 Monate • Schwere Lebererkrankungen • Schwere chronische Nierenfunktionsstörung • Kongestive Herzinsuffizienz mit notwendiger ACE-Hemmer-Therapie BB-Monotherapie bei Herzkranzgefäß- und Nierenerkrankung 										
Zielparameter	Primär: Vermeidung kardialer Erkrankungen und Sterblichkeit unter Valsartan. Primäre Endpunkte: Zeit bis zum ersten kardialen Ereignis Sekundär: Diabetesentstehung, tödlicher und nichttödlicher Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Schlaganfall										
Ergebnisse	<table border="1"> <thead> <tr> <th>Outcome</th> <th>Valsartan</th> <th>Amlodipin</th> <th>p-Wert</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Neuentstehung Diabetes</td> <td>690 (13,1 %)</td> <td>845 (16,4 %)</td> <td>< 0,0001</td> </tr> </tbody> </table>			Outcome	Valsartan	Amlodipin	p-Wert	Neuentstehung Diabetes	690 (13,1 %)	845 (16,4 %)	< 0,0001
	Outcome	Valsartan	Amlodipin	p-Wert							
Neuentstehung Diabetes	690 (13,1 %)	845 (16,4 %)	< 0,0001								
Zur Erfassung aller Diabetesentstehungen werden zunächst alle Diabetiker mit diabetologischer medikamentöser Behandlung oder Personen mit anormalem Glukoselevel ausgeschlossen. Diabetes wird anhand der WHO-Kriterien von 1999 festgelegt.											

Tabelle 23: Tabellarische Zusammenfassung von Julius et al. – Fortsetzung

Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetesentstehung ist nur sekundärer Endpunkt. • Geringe Studiendauer von 4 Jahren. • In dieser Studie gilt ein entstandener Diabetes bei einer Nüchternglukosekonzentration von > 7,8 mmol/l, obwohl erwähnt wird, dass die WHO-Kriterien von 1999 herangezogen wurden (Diabetes liegt vor bei Nüchternglukosekonzentration > 7,0 mmol/l).
Evidenzgrad	lb
Jadad-Score	5/5

ACE = Angiotensin-Umwandlungsenzym (Angiotensin converting enzyme). ARB = Angiotensin-Rezeptorblocker. BB = Beta-blocker. HCTZ = Hydrochlorothiazide. p-Wert = Überschreitungswahrscheinlichkeitswert. VALUE = The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation Trial (Studie). WHO = Weltgesundheitsorganisation.

Publikation von Kjeldsen et al.²⁷

Kjeldsen et al. berichten über die Effekte des ARB Valsartan und des Kalziumantagonisten Amlodipin auf die Prävention eines Diabetes mellitus (Tabelle 24: Tabellarische Zusammenfassung von Kjeldsen et al.). Diese Ergebnisse sind eine Erweiterung der zuvor beschriebenen VALUE-Studie. In dieser Publikation ist der primäre Zielparameter jedoch die Diabetesprävention. Eine Diabetesentstehung wird bei 1.298 Patienten entdeckt. Von diesen sind 580 (11,5 %) Patienten in der Valsartan- und 718 (14,5 %) der Patienten in der Amlodipingruppe.

Tabelle 24: Tabellarische Zusammenfassung von Kjeldsen et al.

Autor	Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G et al.
Titel	Effects of Valsartan compared to Amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: the VALUE trial
Publikationsdatum	2006
Land	International
Journal	Journal of Hypertension 2006
Jahr/Dauer	Start: 1999; 4 bis 6 Jahre
Design	Randomisierte kontrollierte Studie (VALUE) – Follow-up-Studie
Fallzahl	15.245 von 9.995 ohne Diabetes bei Einschluss
Zielgruppe	Patienten mit behandeltem oder unbehandeltem Bluthochdruck
Alter	Durchschnittlich 67,6 Jahre
Thema/ Fragestellung	Kann der ARB Valsartan die Diabetesentstehung im Vergleich zum Kalziumantagonisten Amlodipin vermeiden?
Arzneimittel	Valsartan: 80 bis 160 mg + 12,5 bis 25 mg Hydrochlorothiazid Amlodipine: 5 bis 10 mg + 12,5 bis 25 mg Hydrochlorothiazid Fünf-Stufen-Titration bis Zielblutdruck= < 140/90 mmHg erreicht wurde
Interventionsgruppe	Valsartan n = 5.032
Kontrollgruppe	Amlodipin n = 4.963
Einschlusskriterien	Bluthochdruck \geq 140/90 mmHg
Ausschlusskriterien	Diabetes zu Beginn der Studie : Blutzucker nüchtern \geq 7 mmol/l
Zielparameter	Neuentstehung Diabetes mellitus bei den 9.995 VALUE-Patienten ohne Diabetes mellitus
Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> • Eine Diabetesentstehung wird bei 1.298 Patienten entdeckt. Von diesen sind 580 (11,5 %) Patienten in der Valsartan- und 718 (14,5 %) der Patienten in der Amlodipingruppe (OR: 0,77, 95 %-KI: 0,69-0,87, p < 0,0001). • Nach Ausschluss unerwünschter Ereignisse, beträgt die Diabetesentstehung 495 (9,8 %) Fälle in der Valsartan- und 586 (11,8 %) Fälle in der Amlodipingruppe (OR: 0,82, 95 %-KI: 0,72-0,93, p = 0,0015). • Unabhängig davon, wie das Diabeteskriterium definiert wird, zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der Valsartan- und der Amlodipingruppe hinsichtlich neuer Diabetesfälle. • Die Behandlung mit Diuretika plus Betablocker beträgt 18,4 % versus 18,0 % in beiden Armen. <p>Diabetes entwickelt sich bei 15,8 % (Valsartan) versus 21 % (Amlodipin) bei Patienten die Diuretika/BB erhalten haben (OR: 0,71, 95 %-KI: 0,56-0,90, p = 0,005).</p>

Tabelle 24: Tabellarische Zusammenfassung von Kjeldsen et al. – Fortsetzung

	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes entwickelt sich, bei 10,6 % (Valsartan) versus 13,0 % (Amlodipin) (OR: 0,79, 95 %-KI: 0,69-0,90, p = 0,0005) • Die durchschnittlichen Glukosewerte fallen in der Valsartangruppe von Beginn der Studie bis zum letzten Besuch von 6,9 +/- 0,03 auf 6,7 +/- 0,04 mmol/l, p < 0,0001, bleiben in der Amlodipingruppe aber unverändert. • Die Anzahl der Patienten, deren Normglukosewert sich in zu einem beeinträchtigten Glukosewert (5,5-6,9 mmol/l) und Diabetes (> 7,0 mmol/l) entwickelt, ist signifikant geringer in der Valsartangruppe (p = 0,0006). • Bei hypertensiven Patienten mit hohem kardiovaskulärem Risiko reduziert der ARB Valsartan die Anzahl der Patienten, die einen Diabetes mellitus entwickeln im Vergleich zu Amlodipin • Die Ergebnisse sind robust, auch hinsichtlich unterschiedlich verwendeter Kriterien für die Diagnose von Diabetes mellitus (unerwünschte Ereignisse, Nüchtern-glukosewert oder neu verschriebene Antidiabetika). Insgesamt reduziert Valsartan eine Diabetesentstehung um 3 % im Verlauf von 4,2 Jahren. Dies entspricht einer NNT von 33 Patienten um einen neuen Diabetesfall zu vermeiden. <p>Valsartan reduziert ebenfalls die Anzahl der Patienten, die einen Prädiabetes bzw. eine beeinträchtigte Glukosetoleranz entwickeln.</p>
Limitationen	Patienten, die in die Amlodipingruppe randomisiert sind, haben geringere Serumkaliumwerte als Patienten, die in die Valsartangruppe randomisiert sind.
Evidenzgrad	Ib
Jadad-Score	3/5

ARB = Angiotensin-Rezeptorblocker. BB = Betablocker. KI = Konfidenzintervall. n = Patientenzahl. NNT = Number-needed-to-treat. OR = Odds ratio. p = Überschreitungswahrscheinlichkeit. VALUE = The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation Trial (Studie).

Publikation von Kostis et al.²⁸

Kostis et al berichten über die Langzeitwirkungen einer diuretikabasierten Therapie bei Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie mit und ohne Diabetes mellitus der SHEP-Studie (Tabelle 25: Tabellarische Zusammenfassung von Kostis et al.). Ein besonderer Schwerpunkt wird hier auf die Auswirkungen der Therapie auf tödliche kardiale Outcomes gelegt. Es handelt sich bei der SHEP-Studie um ein doppelblindes RCT, das über einen Zeitraum von über 14 Jahren die Langzeitmortalitätsrate von 4.732 Patienten beurteilt, die entweder eine Therapie mit Chlorthalidon oder Placebo erhalten. Patienten, die schon zu Beginn der Studie einen Diabetes mellitus haben, zeigen eine höhere kardiale Mortalitäts- sowie eine höhere Gesamtmortalitätsrate. Es entwickelten sich mehr neue Diabetesfälle in der Diuretika- (n = 258) als in der Placebogruppe (n = 169). Patienten, die unter Diuretikatherapie einen Diabetes mellitus entwickeln, haben jedoch kein signifikant höhere kardiale Mortalitäts- oder Gesamtmortalitätsrate. Allerdings weisen Patienten in der Diuretikagruppe und bestehenden Diabetes mellitus eine geringere kardiale und Gesamtmortalitätsrate auf.

Tabelle 25: Tabellarische Zusammenfassung von Kostis et al.

Autor	Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS et al.
Titel	Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes.
Publikationsdatum	2005
Land	USA
Journal	The American Journal of Cardiology
Jahr/Dauer	1985 bis 1991(SHEP), Verlaufskontrolle durchschnittlich 14,3 Jahre
Design	Doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie
Fallzahl	4.732
Zielgruppe	Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie
Alter	71,6 +/- 6,7 Jahre
Thema/ Fragestellung	Beurteilung der Rate der Langzeitsterblichkeit von Patienten in der SHEP-Studie
Arzneimittel	Patienten werden zu einer Stufentherapie mit Chlorthalidon 12,5 mg bis 25,0 mg pro Tag oder zu Placebo randomisiert. Wird das Blutdruckziel nicht erreicht, wird zusätzlich Atenolol oder Placebo zusätzlich gegeben.

Tabelle 25: Tabellarische Zusammenfassung von Kostis et al. – Fortsetzung

Interventionsgruppe	(Chlorthalidon (aktiv)), n = 2.363
Kontrollgruppe	Placebo, n = 2.369
Einschlusskriterien	Isolierte systolische Hypertonie (systolischer Blutdruck 160 bis 219 mmHg und diastolischer Blutdruck < 90 mmHg)
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit insulinabhängigem Diabetes mellitus • Erforderliche Behandlung mit Diuretika
Zielparameter	Diabetesentstehung
Ergebnisse	<p>14 % sind Afroamerikaner, 16,9 % haben Diabetes, 4,9 % haben einen Myokardinfarkt, 49,8 % waren frühere Raucher. Die durchschnittlichen Blutdruckwerte liegen bei 170,3 mmHg +/- 9,4 mmHg (systolisch) und 77,0 mmHg +/- 8,0 mmHg (diastolisch): Zu Beginn der Studie (Baseline) sind 384 Patienten (16,3 %) Diabetiker in dem aktiven Behandlungsarm versus 415 (17,5 %) in der Placebogruppe.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Während des Follow-up entwickeln zusätzlich 258 Patienten (13,0 %) im aktiven Arm einen Diabetes versus 169 (8,7 %) in der Placebogruppe (p < 0,0001). • Studienteilnehmer, die einen Diabetes entwickeln, haben höhere Blutzuckerwerte zu Beginn der Studie und sind eher in der Gruppe mit aktiver Behandlung (OR: 2,56; 95 %-KI: 1,30-1,95). • Studienteilnehmer, die unter Diuretikatherapie einen Diabetes entwickeln, haben geringere Nüchternblutglukosewerte (136,1 +/- 30,8 mg/dl als Teilnehmer in der Placebogruppe (143,8 +/- 49,0 mg/dl, p = 0,055) und die, die schon zu Beginn der Studie einen Diabetes mellitus haben (157,1 +/- 55,4 mg/dl, p = 0,001). • Die Follow-up-Blutwerte sind in der aktiven Gruppe ohne Diabetes zu Beginn 99,4 +/- 10,7 mg/dl und 97,8 +/- 10,5 mg/dl in der Placebogruppe. • Bei Teilnehmern, die einen Diabetes während des Follow-up entwickeln, steigen die Nüchternblutglukosewerte von Beginn bis zum zweiten jährlichen Besuch um 29,2 +/- 31,3 mg/dl in der Diuretika- und um 35,2 +/- 44,8 mg/dl in der Placebogruppe. • Teilnehmer in der aktiven Therapiegruppe, die eine Stufentherapie mit Chlorthalidon und Atenolol erhalten, entwickeln mit einer höheren Wahrscheinlichkeit einen Diabetes als die, die nur die alleinige Diuretikatherapie durchgängig erhalten (16,4 % versus 11,8 %, Teilnehmer, die zur Placebogruppe randomisiert wurden und Diabetes während der doppelblinden Phase der Studie entwickeln, haben ebenfalls höhere Mortalitätsraten als die, die keinen Diabetes entwickeln HR = 1,348 (95 %-KI: 1,051-1,727). Dieser Effekt war nicht statistisch signifikant bei Patienten, die einen Diabetes unter Diuretikatherapie entwickeln HR = 1,151 (95 %-KI: 0,925-1,433). <p>Sterblichkeitsrate nach Diabetesstatus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bei Betrachtung des Follow-up der SHEP-Studie haben Teilnehmer, die schon zu Beginn Diabetes haben, eine signifikant höhere Mortalitätsrate als die, die keinen Diabetes hatten (Placebogruppe: HR = 1,633 (95 %-KI: 1,397-1,907); Aktivgruppe: HR = 1,376 (95 %-KI: 1,161-1,631). <p>Wird die Sterblichkeit aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses betrachtet, dann ist das erhöhte Risiko in der Placebogruppe durch den Diabetes stärker ausgeprägt HR = 1,562 (95 %-KI: 1,117-2,184).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Ein signifikanter Anstieg des kardiovaskulären Sterblichkeitsrisikos wurde nicht bei Teilnehmern beobachtet, die einen Diabetes unter aktiver Behandlung entwickelten HR = 1,043 (95 %-KI: 0,745-1,459). <p>Sterblichkeitsrate in der Chlorthalidon und Placebogruppe nach Diabetesstatus:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Studienteilnehmer, die Diabetes haben (zu Beginn oder erst während des Follow-up) und in die aktive Behandlung randomisiert wurden, haben eine geringere Sterblichkeitsrate während des ausgeweiteten Follow-up als diejenigen, die Placebo erhalten (HR = 0,805; 95 %-KI: 0,680-0,952). Dieser Effekt wird verstärkt, wenn die kardiovaskuläre Sterblichkeitsrate betrachtet wird: HR = 0,688 (95 %-KI: 0,526-0,848). • Statistisch signifikanter Nutzen der aktiven Therapie versus Placebo wird nicht bei Studienteilnehmern beobachtet, die keinen Diabetes hatten. <p>Es gibt keine unterschiedlichen Mortalitätsraten zwischen Teilnehmern, die zusätzlich zu Chlorthalidon Atenolol bekommen, im Vergleich zu denen, die ausschließlich Chlorthalidon erhalten. Dies ist unabhängig vom Diabetesstatus.</p>

Tabelle 25: Tabellarische Zusammenfassung von Kostis et al. – Fortsetzung

	<p>→ Drei Schlussfolgerungen:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Chlorthalidon-basierte antihypertensive Behandlung ist assoziiert mit einer signifikant geringeren Rate der kardiovaskulären Sterblichkeit während des Follow-up von 14,3 Jahren. 2. Diabetes, der noch nicht zu Beginn der Studie bestand und erst unter Diuretikatherapie im Verlauf der Studie diagnostiziert wird, ist eher schwächer und nicht mit einem signifikanten Anstieg der kardiovaskulären oder allgemeinen Sterblichkeit assoziiert. 3. Chlorthalidon-basierte Therapie ist assoziiert mit einer geringeren Langzeirate der allgemeinen und kardiovaskulären Sterblichkeit bei Patienten mit Diabetes zu Beginn oder im Verlauf des Follow-up. <p>Die Studie zeigt, dass eine diuretikabasierte Therapie bei Patienten mit Hypertonie und Diabetes zu Beginn oder während des Follow-up, geringere Sterblichkeitsraten aufweist. Warum dies so ist, ist unklar ($p < 0,007$).</p>
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Retrospektiver Charakter der Analyse • Wenig Informationen zu nichttödlichen Endpunkten, pharmakologische Therapie und Blutdruck nach Ende der doppelblinden Phase der SHEP-Studie • Verwendung einer administrativen Datenbank zur Ermittlung des Vitalstatus und Todesursachen • Untersuchung ausschließlich älterer Patienten (> 60 Jahre), die eine isolierte systolische Hypertonie haben, daher sind die Ergebnisse/Schlussfolgerung nicht unbedingt auf jüngere Patienten mit essenzieller Hypertonie anzuwenden bzw. extrazupolieren.
Evidenzgrad	Ib
Jadad-Score	4/5

HR = Hazard ratio. KI = Konfidenzintervall. n = Patientenzahl. SHEP = The Systolic Hypertension in the Elderly Program (Studie). OR = Odds ratio. p = Überschreitungswahrscheinlichkeit.

Publikation von Hansson et al.²¹

Die CAPPP-Studie ist ein RCT zu kardiovaskulären Erkrankungen, in der 10.413 hypertensive, nicht-diabetische Patienten entweder in eine Captopril- oder in eine Betablockerguppe mit oder ohne Behandlung von Thiaziddiuretika randomisiert werden (Tabelle 26: Zusammenfassung von Hansson et al.). Nach einem durchschnittlichen Follow-up von 6,1 Jahren entwickeln 6,5 % der Patienten in der Captoprilgruppe einen Diabetes mellitus und 7,3 % der Patienten in der Gruppe der Betablocker/Thiaziddiuretika.

Tabelle 26: Zusammenfassung von Hansson et al.

Autor	Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J et al.
Titel	Effect of angiotensin-converting enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial
Publikationsdatum	1999
Land	Schweden und Finnland
Journal	The Lancet
Jahr/Dauer	Ab 1980, durchschnittlich 6,1 Jahre
Design	Prospektive, verblindete randomisierte kontrollierte Studie
Fallzahl	10.985
Zielgruppe	Hypertensive Patienten (diastolisch ≥ 100 mmHg)
Alter	25 bis 66 Jahre
Thema/Fragestellung	Effekte von ACE-Hemmern und konventioneller Therapie von Hypertonie und dessen Auswirkungen auf kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. Ereignisse tödlicher und nichttödlicher Myokardinfarkte, Schlaganfälle und anderer kardiovaskulärer Todesursachen.
Arzneimittel	Captopril: 50 mg 1 x tgl BB: Atenolol oder Metoprolol 50 bis 100 mg 1x tgl. Diuretika: Hydrochlorothiazide 25 mg oder Bendrofluazide 2,5 mg 1 x tgl
Interventionsgruppe	Captopril

Tabelle 26: Zusammenfassung von Hansson et al. - Fortsetzung

Kontrollgruppe	Diuretika und/oder BB
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Behandelte oder unbehandelte Hypertonie • Blutdruck diastolisch ≥ 100 mmHg zu zwei unterschiedlichen Messzeitpunkten
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Sekundäre Hypertonie • Serumkreatininkonzentration > 150 $\mu\text{mol/l}$
Zielparameter	Reduktion des diastolische Blutdrucks ≤ 90 mmHg
Ergebnisse	<p>Die Ergebnisse werden mit dem RR mit einem 95 %-KI beschrieben.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Hauptzielparameter (tödlicher und nichttödlicher Myokardinfarkt, Schlaganfall, kardiovaskuläre Todesursachen) unterscheiden sich nicht wesentlich in den beiden Beobachtungsgruppen, RR: 1,05. • Diabetes wird bei 337 der Captoprilgruppe und 380 Patienten der konventionell behandelten Gruppe beobachtet. Wenn beide Gruppen miteinander verglichen werden, ergibt sich ein RR von 0,79.
Limitationen	Diabetes hat in dieser Studie nur einen beiläufigen Stellenwert
Evidenzgrad	Ib
Jadad-Score	3/5

ACE = Angiotensin-Umwandlungsenzym. BB = Betablocker. CAPPP = Captopril Prevention Project (Studie). KI = Konfidenzintervall. RR = Relatives Risiko.

Publikation von Lindholm et al.³³

Die LIFE-Studie berichtet über 7.436 Nichtdiabetiker mit Hypertonie und linksventrikulärer Hypertrophie (Tabelle 27: Tabellarische Zusammenfassung von Lindholm et al.). Diabetesentstehungen entwickeln sich bei 6 % der Patienten, die einer Losartangruppe zugeordnet sind und bei 8 % der Patienten, die Atenolol mit oder ohne Hydrochlorothiazid erhalten. Zudem werden Risikofaktoren für eine Diabetesentstehung unter antihypertensiver Behandlung ermittelt: Serumglukosekonzentration, BMI, HDL-Cholesterol und systolischer Blutdruck.

Tabelle 27: Tabellarische Zusammenfassung von Lindholm et al.

Autor	Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Hecht Olsen M et al.
Titel	Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE)
Publikationsdatum	2002
Land	Skandinavien
Journal	Journal of Hypertension
Jahr/Dauer	Mindestens 4 Jahre (durchschnittlich 4,8 Jahre)
Design	Prospektive, doppelverblindete, randomisierte kontrollierte Studie
Fallzahl	9.193, davon 7.436 ohne Diabetes mellitus bei Einschluss
Zielgruppe	Hypertensive Patienten mit Linksherzinsuffizienz (EKG-dokumentiert) mit einer Behandlung mit Losartan oder Atenolol, 93 % der Patienten waren weiß.
Alter	55 bis 88; durchschnittlich: 67 Jahre
Thema/ Fragestellung	Risiko einer Diabetesentwicklung unter der Behandlung einer Hypertonie mit Losartan oder Atenolol
Arzneimittel	Basis: Losartan, Atenolol Hydrochlorothiazide bei erfolgloser Blutdruckreduktion durch die Basisarzneimittel
Interventionsgruppe	Losartan, n = 4.019
Kontrollgruppe	Atenolol, n = 3.979
Einschlusskriterien	Hypertonie (behandelt und unbehandelt): systolisch: 160 bis 200 mmHg bzw. diastolisch: 95 bis 115 mmHg
Ausschlusskriterien	Nicht beschrieben
Zielparameter	Reduktion der Blutdruckwerte in normotensive Bereiche

Tabelle 27: Tabellarische Zusammenfassung von Lindholm et al. - Fortsetzung

Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetesentstehung: 562 Patienten • Unter Losartan: 242 (13 pro 1.000 Personenjahre) • Unter Atenolol: 320 (17,5 pro 1.000 Personenjahre) • RR: 0,75 (95 %-KI: 0,63-0,88), $p < 0,001$ <p>Um die größten Risikofaktoren für die Neuentwicklung von Diabetes zu beschreiben, werden multivariate Sensitivitätsanalysen von 4 Faktoren erarbeitet.</p> <p>Um die prädiktiven Faktoren zur Neuentstehung von Diabetes besser aufzudecken, wurden multivariate Modelle zu 4 Faktoren entworfen.</p> <ul style="list-style-type: none"> • Die Glukose im Serum (1) ist einer der entscheidendsten Faktoren. Jeder Anstieg um 1 mmol/l Serumglukose konnte mit einer 60-prozentigen Anstiegswahrscheinlichkeit von Diabetes assoziiert werden. • Der BMI (2) als 2. Variable ergab ca. 8 % Diabetesrisiko pro 1 kg/m². Das HDL-Cholesterol (3) ergibt ein 64-prozentiges Abnahmerisiko pro 1 mmol/l. Für den systolischen Blutdruckwert (4) = 18 % Risikoanstieg pro 10 mmHg. <p>In 3 weiteren multivariaten Analysen werden diese 4 Faktoren in einen Risikoscore eingebunden. Eine Entstehung von Diabetes kann bei der Betrachtung der Werte dieser 4 Einflussgrößen besser vorhergesagt werden.</p> <p>Unabhängig von den Werten dieser Faktoren haben allerdings weniger hypertensive Patienten mit Linksherzinsuffizienz eine Diabetesentwicklung unter der Behandlung mit Losartan gegenüber Atenolol</p>
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Kurzer Follow-up • Keine einheitliche Definition der Diabetesdiagnose. Einige Prüfarzte passten die Diagnose an das WHO-Kriterium von 1999 an ($> 7,0$ mmol/l) während andere das frühere Kriterium verwendeten ($> 7,8$ mmol/l). • Die Vorhersagewerte der Risikoscores sind retrospektiv ermittelt worden. Eine prospektive Verifizierung müsste in einer separaten Population durchgeführt werden.
Evidenzgrad	1b
Jadad-Score	4/5

BMI = Body-Mass-Index. EKG = Elektrokardiogramm. HDL = High Density Lipoprotein. KI = Konfidenzintervall. LIFE = The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension. (Studie). n = Patientenzahl. p = Überschreitungswahrscheinlichkeit. RR = Relatives Risiko. WHO = Weltgesundheitsorganisation.

Publikation von Lindholm et al.³⁶

Die Autoren der ALPINE-Studie berichten von 392 nicht-diabetischen Hypertonikern (Tabelle 28: Tabellarische Zusammenfassung von Lindholm et al.). Ein neuer Diabetes mellitus entsteht bei 0,5 % der Patienten, die mit Candesartan und oder ohne Felodipin behandelt werden und bei 4,0 % der Patienten, die Hydrochlorthiazid mit oder ohne Atenolol erhalten haben.

Tabelle 28: Tabellarische Zusammenfassung von Lindholm et al.

Autor	Lindholm LH, Persson M, Alaupovic P, Carlberg B et al.
Titel	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)
Publikationsdatum	2003
Land	Schweden
Journal	Journal of Hypertension
Jahr/Dauer	1 Jahr
Design	Prospektive, doppelblinde randomisierte kontrollierte Studie
Fallzahl	392, davon wurden 370 Patienten zuvor noch nicht mit Antihypertensiva behandelt.
Zielgruppe	Hypertensive Männer unter der Behandlung mit Diuretika, BB, Angiotensin-II-Rezeptorblockern und Kalziumantagonisten
Alter	Durchschnittlich 55 Jahre
Thema/ Fragestellung	Metabolische Auswirkungen von Diuretika, BB, Angiotensin-II-Rezeptorblockern und Kalziumantagonisten in der Behandlung von Hypertonie

Tabelle 28: Tabellarische Zusammenfassung von Lindholm et al. – Fortsetzung

Arzneimittel	Wochen 1 bis 4: Placebo; danach entweder Angiotensin-II-Rezeptorblocker: Candesartan 16 mg für 1 Jahr Wenn Ruhe-RR < 130/< 85 mmHg bei Patienten < 65 Jahre oder Ruhe-RR < 140/90 mmHg bei Patienten > 65 Jahre, dann: Candesartan 16 mg + Kalziumantagonist: Felodipin 2,5 bis 5 mg oder HCT 25 mg für 1 Jahr Wenn Blutdruckbedingungen wie eben beschrieben, dann: HCT 25 mg + BB Atenolol 50 bis 100 mg
Interventions- gruppe	Candesartan: n = 197
Kontrollgruppe	HCT: n = 196
Einschlusskriterien	Ruhe-Blutdruck: systolisch 140-179 mmHg, diastolisch 90-104 mmHg nach Placebo- behandlung
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Zwingende Indikation zu jeglichen Antihypertonika • Kontraindikation zu jeglichen Antihypertensiva • Schwere Begleiterkrankungen • Diabetes mellitus • Bedarf von Lipidsenkern • Missbrauch jeglicher Substanzen • Jede Annahme zu fehlender Compliance
Zielparameter	<ul style="list-style-type: none"> • Senkung des Blutdrucks in normotensive Bereiche • Aufdeckung metabolischer Veränderungen: Nüchternblutzucker, Triglyceride und Cholesterol
Ergebnisse	<p>Die meisten Patienten sind zu Beginn der Studie unbehandelt und haben einen neu diagnostizierten Diabetes mellitus. Weniger als 6 % sind vorbehandelt. Die Patienten sind leicht übergewichtig mit einem Lipidprofil, das konsistent mit dem metabolischen Syndrom ist. 17 % haben eine linksventrikuläre Hypertrophie.</p> <p>In der Candesartangruppe benötigen 71 % eine Add-on-Therapie mit Kalziumantagonisten (durchschnittlich 3 mg).</p> <p>In der HCT-Gruppe erhalten 84 % zusätzlich einen BB (durchschnittlich 68 mg).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Sowohl das Seruminsulin, als auch die Plasmaglukose steigen in der HCT-Gruppe während der Studie an. • OGGT sind in der HCT-Gruppe deutlich beeinträchtigt mit einem Anstieg des Seruminsulins um 50 % und des Verhältnisses zwischen Seruminsulin und Plasmaglukose um ein Drittel. <p>Nach 1 Jahr erleiden 18 Patienten der HCT-Gruppe ein metabolisches Syndrom. 5 Patienten in der Candesartangruppe. Das metabolische Syndrom wird anhand folgender Kriterien diagnostiziert:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Nüchternblutzuckerkonzentration > 6,1 mmol/l • Blutdruck > 140/90 mmHg und zusätzlich einer oder mehrere der nachstehenden Kriterien: • Plasma: Triglyceride > 1,7 mmol/l • HDL < 0,9 mmol/l • BMI < 30 kg/m² <p>In der Candesartangruppe steigt das Serumkalium leicht an, wobei eine größere Reduktion des Kaliums in der HCT-Gruppe beobachtet wird.</p> <p>Diabetes mellitus wird in der Candesartangruppe bei 1 Patienten (0,5 %) und in der HCT-Gruppe bei 8 Patienten (4,1 %) diagnostiziert (p = 0,030).</p> <p>Schätzungen zufolge müssen in 1 Jahr 28 Patienten mit Candesartan anstelle von HCT behandelt werden, um 1 Fall von entstandenem Diabetes zu vermeiden. In einem Zeitraum von 5 Jahren sind es 6 Patienten.</p> <p>Zusammenfassung: Im Gegensatz zu einer Behandlung mit ARB, häufig kombiniert mit Kalziumantagonisten, führt eine antihypertensive Therapie mit gering dosiertem Thiaziddiuretikum, die bei den meisten Patienten mit BB kombiniert wird, zu einer Verschlechterung des Glukosestoffwechsels mit typischen Veränderungen der Lipidproteine.</p>
Limitationen	Geringe Beobachtungsdauer (1 Jahr), geringe Fallzahl
Evidenzgrad	Ib
Jadad-Score	4/5

ARB = Angiotensin-Rezeptorblocker. BMI = Body-Mass-Index. BB = Betablocker. HCT = Hydrochlorothiazid. HDL = High density lipoprotein. OGGT = Orale Glukosetoleranztest. p = Überschreitungswahrscheinlichkeit. RR = Relatives Risiko.

Publikation von Lithell et al.³⁷

Die SCOPE-Studie ist ein prospektives, doppelblindes RCT, das über 4.342 Nichtdiabetiker unter Therapie mit einem ARB (Candesartan) im Vergleich zu Placebo und anderen Antihypertensiva als Hintergrundarzneimittel berichtet (Tabelle 29: Tabellarische Darstellung von Lithell et al.). Die Patienten sind zwischen 70 bis 89 Jahre alt und haben eine milde bis moderate Hypertonie (systolischer Blutdruck: 160 bis 179 mmHg; diastolischer Blutdruck: 90 bis 99 mmHg). Die Patienten erhalten 8 mg Candesartan oder Placebo einmal täglich. Bei systolischen Werten, die größer als 160 mmHg oder einem diastolischen Wert, der mehr als 85 mmHg beträgt, wird die Dosis verdoppelt, evtl. wird Hydrochlorothiazid hinzugegeben.

Insgesamt entwickeln 4,3 % der Patienten, die mit Candesartan behandelt werden, einen Diabetes mellitus. In der Vergleichsgruppe zeigt sich hingegen bei 5,3 % der Patienten in dieser Gruppe ein Diabetes mellitus.

Tabelle 29: Tabellarische Darstellung von Lithell et al.

Autor	Lithell H, Hansson L, Skoog I et al.
Titel	The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomised double-blind interventional trial
Publikationsdatum	2003
Land	Schweden
Journal	Journal of Hypertension
Jahr/Dauer	1997 bis 2002
Design	Prospektive, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie
Fallzahl	4.964
Zielgruppe	Hypertoniepatienten mit systolischem Blutdruck 160-179 mmHg und/oder diastolischem Blutdruck 90-99 mmHg und MMST-Ergebnis ≥ 24
Alter	70 bis 89 Jahre
Thema/ Fragestellung	Mindert eine Candesartan-basierte Therapie bei älteren Patienten mit milder bis mittelschwererer Hypertonie kardiovaskuläre Ereignisse, kognitiven Verfall und Demenz?
Arzneimittel	Candesartan versus Placebo (inkl. zusätzliche Therapie mit Diuretika, BB, KA, ACE-Hemmer, ARB) in beiden Gruppen
Interventions- gruppe	Candesartan 8 bzw. 16 mg 1 x/tgl
Kontrollgruppe	Placebo und andere Antihypertonika: zunächst HCT und später auch andere außer ACE-Hemmern und ARB
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Alter: 70 bis 89 Jahre • Behandlung mit HCT: 12,5 mg 1 x/tgl. • Unbehandelte Patienten • Blutdruck von systolisch 160-179 mmHg und/oder diastolisch 90-99 mmHg • MMST-Wert ≥ 24

Tabelle 29: Tabellarische Darstellung von Lithell et al. – Fortsetzung

Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Sekundäre Hypertonie • Systolisch ≥ 180 mmHg • Orthostatische Hypertonie • Andere Behandlung als HCT während der Einschlusszeit • Schlaganfall innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn • Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn • Dekompensierte Herzinsuffizienz innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn • Blutenzyme AST und ALT > 3 Mal erhöht • Kreatinin: Männer >180 $\mu\text{mol/l}$; Frauen > 140 $\mu\text{mol/l}$ • Kontraindikationen für Candesartan oder HCT • Schwere, lebensbedrohliche Begleiterkrankungen • Alkoholismus • Drogenabusus • Demenz • Demenztherapie • Bedingungen, die einen MMST ausschließen • Behandlung von Vitamin B12-Mangel < 12 Monaten • Hypothyroidismusbehandlung < 12 Monate • Neurosyphilis • AIDS • Schwere Beeinträchtigungen des Gehirns einhergehend mit Kognitionsstörungen • Mentale Funktionsstörungen (Depression, Psychose) • Psychopharmakologische Behandlung innerhalb der letzten 6 Monate 																											
Zielparameter	<p>Primär: Effekt von Candesartan auf schwere kardiovaskuläre Ereignisse kognitiven Verfall und Demenz. Sekundär: Diabetesentstehung und andere.</p>																											
Ergebnisse	<p>Die durchschnittliche Dosis von Candesartan in der Studie beträgt $11,6 \pm 4,0$ mg 1 x tgl. Kontrollgruppe: 84 % erhalten eine medikamentöse Hypertoniebehandlung; 16 % erhalten nur Placebo. Folgende Wirkstoffgruppen verteilen sich im Lauf der Studie auf beide Gruppen:</p> <table border="1" data-bbox="466 1211 1393 1509"> <thead> <tr> <th></th> <th>Candesartan (n = 2.477)</th> <th>Placebo (n = 2.460)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Studienarzneimittel Monotherapie</td> <td>25 %</td> <td>16 %</td> </tr> <tr> <td>Studienarzneimittel + HCT</td> <td>26 %</td> <td>18 %</td> </tr> <tr> <td>Zusätzliche Therapie</td> <td>49 %</td> <td>66 %</td> </tr> <tr> <td>Diuretika</td> <td>33 %</td> <td>44 %</td> </tr> <tr> <td>BB</td> <td>17 %</td> <td>26 %</td> </tr> <tr> <td>KA</td> <td>18 %</td> <td>28 %</td> </tr> <tr> <td>ACE-Hemmer</td> <td>8 %</td> <td>11 %</td> </tr> <tr> <td>ARB</td> <td>3 %</td> <td>4 %</td> </tr> </tbody> </table>		Candesartan (n = 2.477)	Placebo (n = 2.460)	Studienarzneimittel Monotherapie	25 %	16 %	Studienarzneimittel + HCT	26 %	18 %	Zusätzliche Therapie	49 %	66 %	Diuretika	33 %	44 %	BB	17 %	26 %	KA	18 %	28 %	ACE-Hemmer	8 %	11 %	ARB	3 %	4 %
	Candesartan (n = 2.477)	Placebo (n = 2.460)																										
Studienarzneimittel Monotherapie	25 %	16 %																										
Studienarzneimittel + HCT	26 %	18 %																										
Zusätzliche Therapie	49 %	66 %																										
Diuretika	33 %	44 %																										
BB	17 %	26 %																										
KA	18 %	28 %																										
ACE-Hemmer	8 %	11 %																										
ARB	3 %	4 %																										

Tabelle 29: Tabellarische Darstellung von Lithell et al. – Fortsetzung

	Ergebnisse			
	Outcome	Candesartan	Kontrollgruppe	P-Wert
Blutdrucksenkung	Syst.: - 20,8 mmHg Diast.: -10,4 mmHg	Syst.: -18 mmHg Diast.: - 8,8 mmHg		< 0,001
Kardiovaskuläre Ereignisse	242 Fälle	268 Fälle		0,19
Schlaganfall	Nichttödlich: 68 gesamt: 89	Nichttödlich: 93 Gesamt: 115		Nichttödlich: 0,04 Gesamt: 0,056
Diabetesentstehung	4,3 %	5,3 %		0,09
	Es werden keine signifikanten Unterschiede von Candesartan zur Kontrollgruppe festgestellt. Die jeweilige Behandlung in den Gruppen sind gut verträglich.			
Limitationen	Diabetesentstehung nur sekundärer Zielparameter			
Evidenzgrad	Ia			
Jadad-Score	5/5			

ACE = Angiotensin-Umwandlungsenzym (Angiotensin converting enzyme). ALT = Alaninaminotransferase. ARB = Angiotensin-Rezeptorblocker. AST = Aspartataminotransferase. HCT = Hydrochlorothiazid. KA = Kalziumantagonist. MMST = Mini-Mental-Status-Test. N = Patientenzahl. SCOPE = The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (Studie).

Publikation von Pepine et al.⁴⁵

Die INVEST-Studie berichtet von 16.176 nichtdiabetischen, hypertensiven Patienten mit koronarer Herzkrankheit (Tabelle 30: Tabellarische Zusammenfassung von Pepine et al.). Die Inzidenz für eine Neuentstehung eines Diabetes mellitus ist signifikant geringer in der Verapamil/Trandolaprilgruppe (7,0 %) im Vergleich zu Atenolol/Hydrochlorothiazid (8,2 %). Die Behandlung mit Hydrochlorothiazid ist assoziiert mit einer Diabetesneuentwicklung.

Tabelle 30: Tabellarische Zusammenfassung von Pepine et al.

Autor	Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-Dehoff RM, Marks RG, Kowey P
Titel	A Calcium Antagonist vs. Non-Calcium-Antagonist Hypertension Treatment Strategy for Patients With Coronary Artery Disease the International Verapamil-Trandolapril Study (INVEST). A Randomized Controlled Study
Publikationsdatum	2003
Land	USA
Journal	Journal of the American Medicine Association
Jahr/Dauer	1997 bis 2003
Design	Prospektive randomisierte kontrollierte, nichtverblindete Studie
Fallzahl	22.576
Zielgruppe	Hypertensive Patienten mit CAD
Alter	≥ 50 Jahre
Thema/Fragestellung	Vergleich von Kalzium- vs. Nichtkalziumantagonisten hinsichtlich der Morbidität und Mortalität bei hypertensiven Patienten mit CAD
Arzneimittel	Eine auf Kalziumantagonisten basierende Therapie (CAS): Verapamil 240 mg/Tag + Trandolapril bei Bedarf Therapie, die nicht auf Kalziumantagonisten basiert (NCAS): Atenolol 50 mg/Tag + HCT bei Bedarf
Interventionsgruppe	CAS: Verapamil/Trandolapril; 8.639 Patienten, davon 8.098 ohne Diabetes bei Studieneintritt
Kontrollgruppe	NCAS: Atenolol/HCT; 8.694 Patienten, davon 8.078 ohne Diabetes bei Studieneintritt

Tabelle 30: Tabellarische Zusammenfassung von Pepine et al. – Fortsetzung

Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Alter \geq 50 • Dokumentierte CAD • Bestätigter Myokardinfarkt Angiogramm mit einer 50-prozentigen Verengung mind. einer Herzarterie diagnostizierte Angina pectoris Übereinstimmende Abnormalitäten mind. zwei verschiedener Arten (EKG, ECHO und/oder CT/MRT) • Essenzielle Hypertonie • Ischämische Abnormalitäten • Herzinsuffizienz: 1. bis 3. Grades 																																
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Einnahme von BB innerhalb der letzten zwei Wochen vor Randomisierung • Einnahme von BB aufgrund eines Myokardinfarkts innerhalb der letzten zwölf Monate 																																
Zielparameter	<ul style="list-style-type: none"> • Reduktion des Blutdrucks auf $< 140/ < 90$ mmHg • Reduktion des Blutdrucks bei Diabetes oder Niereninsuffizienz auf $< 130/ < 85$ mmHg • Erstereignisse von Tod (allgemein), nichttödlicher Myokardinfarkt, nichttödlicher Schlaganfall • Diabetesentstehung (nachträglich in der Einschlussphase als Zielparameter hinzugefügt) 																																
Ergebnisse	<table border="1" data-bbox="464 875 1394 1200"> <thead> <tr> <th>Outcome</th> <th>CAS</th> <th>NCAS</th> <th>RR</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Erstes Ereignis</td> <td>1.119 (9,93 %)</td> <td>1.150 (10,17 %)</td> <td>0,98</td> </tr> <tr> <td>Tod</td> <td>873 (7,75 %)</td> <td>893 (7,9 %)</td> <td>0,98</td> </tr> <tr> <td>Nichttödlicher Myokardinfarkt</td> <td>151 (1,34 %)</td> <td>153 (1,35 %)</td> <td>0,99</td> </tr> <tr> <td>Nichttödlicher Schlaganfall</td> <td>131 (1,16 %)</td> <td>148 (1,31 %)</td> <td>0,89</td> </tr> <tr> <td>Kardiovask. Tod</td> <td>431 (3,83 %)</td> <td>431 (3,81 %)</td> <td>1,00</td> </tr> <tr> <td>Kardiovask. Hospitalisation</td> <td>726 (6,44 %)</td> <td>709 (6,27 %)</td> <td>1,03</td> </tr> <tr> <td>Neuer Diabetes</td> <td>569 (7,03 %)</td> <td>665 (8,23 %)</td> <td>0,85</td> </tr> </tbody> </table> <p data-bbox="464 1234 1394 1368">Die Analyse der Entwicklung eines neuen Diabetes mellitus unter antihypertensiver Therapie zeigt signifikante Unterschiede zwischen den beiden Behandlungsstrategien. Von 8.098 CAS-Patienten ohne Diabetes zu Beginn der Studie, entwickeln 569 (7,03 %) einen Diabetes. Von 8.078 NCAS-Patienten ohne Diabetes zu Studienbeginn entwickeln 665 (8,23 %) einen Diabetes (RR: 0,85; 95 %-KI: 0,77-0,95).</p> <p data-bbox="464 1373 1394 1507">Um eine mögliche Erklärung für das reduzierte Risiko zu ermitteln, wurde eine vorläufige Analyse durchgeführt, die nach fünf vordefinierten Kovariablen (Alter, Geschlecht, vorheriger Myokardinfarkt oder Herzversagen) adjustiert ist und Faktoren wie die durchschnittliche Tagesdosis der zusätzlichen Antihypertensiva (Add-on-Therapie) berücksichtigt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Trandolapril sorgt in der CAS-Gruppe für einen protektiven Effekt. • Im Vergleich zu denen, die in der NCAS-Gruppe kein Trandolapril oder Hydrochlorothiazid einnahmen, hatten diejenigen in der CAS-Gruppe, die kein Trandolapril einnahmen ein HR von 0,95 (95 %-KI: 0,82-1,10). • Eine tägliche Dosis von 2 mg Trandolapril ist assoziiert mit einem HR von 0,86 (95 %-KI: 0,74-1,00) und 4 mg/Tag mit einem HR von 0,77 (95 %-KI: 0,62-0,96). • In der NCAS-Gruppe ist eine tägliche Dosis Trandolapril von 2 mg mit einem HR von 0,99 (95 %-KI: 0,90-1,08) und 4 mg/Tag mit einem HR von 0,98 (95 %-KI: 0,82-1,18) assoziiert. • HCT scheint auf der anderen Seite ein statistisch nicht signifikantes erhöhtes Risiko für einen Diabetes aufzuweisen: im Vergleich zu denen, die in der NCAS-Gruppe weder Trandolapril noch HCT einnahmen, war der Zusatz von 12,5 mg Hydrochlorothiazid mit einem HR von 1,17 (95 %-KI: 1,09-1,25) assoziiert und eine Dosis von 25 mg HCT mit einem HR von 1,36 (95 %-KI: 1,18-1,57). • Patienten in der CAS-Gruppe, die kein HCT einnehmen, haben ein HR von 0,95 (95 %-KI: 0,82-1,10); der Zusatz von 12,5 mg HCT war assoziiert mit einem HR von 1,11 (95 %-KI: 0,95-1,29) und 25 mg mit einem HR von 1,28 (95 %-KI: 1,05-1,57). 	Outcome	CAS	NCAS	RR	Erstes Ereignis	1.119 (9,93 %)	1.150 (10,17 %)	0,98	Tod	873 (7,75 %)	893 (7,9 %)	0,98	Nichttödlicher Myokardinfarkt	151 (1,34 %)	153 (1,35 %)	0,99	Nichttödlicher Schlaganfall	131 (1,16 %)	148 (1,31 %)	0,89	Kardiovask. Tod	431 (3,83 %)	431 (3,81 %)	1,00	Kardiovask. Hospitalisation	726 (6,44 %)	709 (6,27 %)	1,03	Neuer Diabetes	569 (7,03 %)	665 (8,23 %)	0,85
Outcome	CAS	NCAS	RR																														
Erstes Ereignis	1.119 (9,93 %)	1.150 (10,17 %)	0,98																														
Tod	873 (7,75 %)	893 (7,9 %)	0,98																														
Nichttödlicher Myokardinfarkt	151 (1,34 %)	153 (1,35 %)	0,99																														
Nichttödlicher Schlaganfall	131 (1,16 %)	148 (1,31 %)	0,89																														
Kardiovask. Tod	431 (3,83 %)	431 (3,81 %)	1,00																														
Kardiovask. Hospitalisation	726 (6,44 %)	709 (6,27 %)	1,03																														
Neuer Diabetes	569 (7,03 %)	665 (8,23 %)	0,85																														

Tabelle 30: Tabellarische Zusammenfassung von Pepine et al. – Fortsetzung

Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetesentstehung ist erst nachträglich als Outcome hinzugefügt worden. • Ermittlung, wie Diabetes diagnostiziert wird, ist nicht angegeben. • Kaliumwerte der Patienten werden nicht erfasst, so dass die Rolle der Hypokalämie auf die Hyperglykämie nicht untersucht werden konnte.
Evidenzgrad	lb
Jadad-Score	5/5

BB = Betablocker. CAD = Koronare Arterienerkrankung (Coronary Artery Disease). CAS = Calcium antagonist based strategy. CT = Computertomografie. ECHO = Echokardiogramm. EKG = Elektrokardiogramm. HCT = Hydrochlorothiazid. HR = Hazard ratio. INVEST = The International Verapamil-Trandolapril Study (Studie). KI = Konfidenzintervall. MRT = Magnetresonanztomografie. NCAS = Non-Calcium-Antagonist Strategy. RR = Relatives Risiko.

Publikation von Pollare et al.⁴⁶

Die Publikation von Pollare et al. berichtet über die Ergebnisse eines doppelblinden RCT, der die Effekte von ACE-Hemmer Captopril und Thiaziddiuretikum Hydrochlorothiazid auf den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel untersucht (Tabelle 31: Tabellarische Zusammenfassung von Pollare et al.). Der ACE-Hemmer Captopril erhöht die durch Insulin vermittelte Glukosefreisetzung im Vergleich zu Placebo, wohingegen Hydrochlorothiazid zu einer Abnahme führt. Captopril hat keine Auswirkungen auf die basale Insulinkonzentration, aber senkt die späte Insulinantwort auf Glukose. Hydrochlorothiazid erhöht hingegen die basale Insulinkonzentration und die späte Insulinantwort auf Glukose. Diese Ergebnisse erklären, dass durch Captopril die Insulinsensitivität ansteigt und unter Hydrochlorothiazid abnimmt.

Tabelle 31: Tabellarische Zusammenfassung von Pollare et al.

Autor	Pollare T, Lithell H, Berne C
Titel	A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension
Publikationsdatum	1989
Land	Schweden
Journal	New England Journal of Medicine
Jahr/Dauer	11 Monate
Design	Doppelblinde randomisierte kontrollierte Cross-over-Studie
Fallzahl	50
Zielgruppe	Patienten mit essenzieller Hypertonie
Alter	58 ± 11 Jahre
Thema/Fragestellung	<ul style="list-style-type: none"> • Insulinresistenz ist ein entscheidender Faktor für das Risiko eines nichtinsulin-abhängigen Diabetes mellitus • Vergleich der Effekte von ACE-Hemmer Captopril und Diuretikum Hydrochlorothiazid auf den Kohlenhydrat- und Fettstoffwechsel bei Patienten mit essenzieller Hypertonie
Arzneimittel	Captopril (ACE-Hemmer): 25 mg 2 x tgl. Hydrochlorothiazid (Thiaziddiuretikum): 25 mg 1 x tgl.
Interventionsgruppe	Captopril, Hydrochlorothiazid
Kontrollgruppe	Placebo
Einschlusskriterien	Essenzielle Hypertonie (definiert als dauerhaft diastolischer Blutdruck zwischen 95 und 119 mmHg, gemessen zu 2 unterschiedlichen Zeitpunkten innerhalb einer 4- bis 6-wöchigen Periode)
Ausschlusskriterien	Patienten mit Leber-, Nieren-, Schilddrüsen- oder andere bedeutsamen Erkrankungen
Zielparameter	Blutzucker, Insulin und Lipidstoffwechsel

Tabelle 31: Tabellarische Zusammenfassung von Pollare et al. – Fortsetzung

Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> • Insgesamt 50 Patienten werden anhand ihres Stoffwechsels charakterisiert und erhalten eine Arzneimitteltherapie. Die durchschnittliche Dosis Captopril beträgt 81 +/- 24 mg pro Tag (62 % der Patienten erhalten Captopril hoch dosiert mit 50 mg/Tag). Die durchschnittliche Dosis Hydrochlorthiazid beträgt 40 +/- 12 mg/Tag. • Die Patienten geben keine Veränderungen ihres Essverhaltens oder körperliche Aktivitäten an. 40 % der Patienten geben an, dass sie eine vorherige antihypertensive Therapie erhalten haben, wobei folgende Antihypertensiva eingesetzt wurden: Pindolol (n = 2), andere BB (n = 8), Diuretika (4 Patienten), Kalziumantagonisten (n = 4) und ACE-Hemmer (n = 2). • Es gibt keinen statistisch signifikanten Unterschied in den Behandlungseffekten zwischen Patienten, die eine neu diagnostizierte Hypertonie haben oder denen, die schon vorher aufgrund der Hypertonie behandelt wurden. • Captopril erhöht die Insulinbedingte Glukosedisposition im Vergleich zu Placebo von 5,7 +/- 2,4 auf 6,3 +/- 2,5 mg pro Kg Körpermasse pro Minute (p < 0,05), während Hydrochlorthiazid einen Abfall von 6,4 +/- 2,0 zu 5,7 +/- 1,9 (p < 0,01) verursacht. • Captopril hat keinen Effekt auf die basale Insulinkonzentration, aber mindert die späte (30- bis 90-minütige) Insulinantwort auf Glukose und erhöht den frühen (2- bis 6-minütigen) Insulingipfel. <p>Hydrochlorthiazid erhöht die basale Insulinkonzentration und die späte Insulinantwort auf Glukose. → Die Behandlung der essenziellen Hypertonie mit dem ACE-Hemmer Captopril wird mit einem Anstieg der Insulinsensitivität von 11 % assoziiert. Im Gegensatz dazu resultiert die Behandlung mit Hydrochlorthiazid in einer Abnahme der Insulinsensitivität. Die Resistenz der Insulinwirkung ist eine Hauptdeterminante für das Entstehen eines insulinunabhängigen Diabetes mellitus. Daher können Veränderungen der Insulinsensitivität, die durch pharmakologische Behandlung der Hypertonie hervorgerufen werden, einen Diabetes mellitus verursachen.</p>
Limitationen	Trotz einer 1-monatigen Auswaschungsperiode und 5-monatiger Therapie mit Captopril, hat die Behandlung mit Diuretika verbleibende Effekte hinsichtlich der Insulinsensitivität, der Plasmaglukose und der Insulinantwort zur Glukosegabe und einigen Elektrolyten
Evidenzgrad	Ib
Jadad-Score	4/5

ACE = Angiotensin-Umwandlungsenzym (Angiotensin converting enzyme). BB = Betablocker. n = Patientenzahl. p = Überschreitungswahrscheinlichkeit.

Publikation von Yusuf et al.⁶⁰

Die HOPE-Studie berichtet von 5.720 nichtdiabetischen Patienten mit oder ohne erhöhtem kardialen Risiko (Tabelle 32: Tabellarische Zusammenfassung von Yusuf et al.). Patienten werden in eine Ramipril- und in eine Placebogruppe plus Standardtherapie (Kalziumantagonisten, Betablocker und/oder Diuretika) randomisiert. Nach 4,5 Jahren entwickeln 3,6 % der Patienten in der Ramipril- und 5,4 % der Patienten in der Placebogruppe einen Diabetes mellitus.

Tabelle 32: Tabellarische Zusammenfassung von Yusuf et al.

Autor	Yusuf S, Sleight P, Pogue J et al.
Titel	Effects of an Angiotensin-converting enzyme inhibitor, Ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients (HOPE)
Publikationsdatum	2000
Land	Kanada
Journal	The New England Journal of Medicine
Jahr/Dauer	5 Jahre
Design	Doppelblinde randomisierte kontrollierte Studie Die Studie evaluiert Ramipril und Vitamin E in 9.541 Patienten. In einer Substudie werden einer geringe Dosis Ramipril (2,5 mg/Tag) mit einer hohen Dosis (10 mg/Tag) oder Placebo verglichen. In jeder Gruppe befinden sich 244 Patienten.
Fallzahl	9.541, davon 4.335 mit Hypertonie: 3.577 hatten Diabetes mellitus bei Einschluss
Zielgruppe	Patienten mit Herzgefäßerkrankungen, Schlaganfall, peripheren Gefäßerkrankungen oder Diabetes mit mindestens 1 kardiovaskulärem Risikofaktor (Bluthochdruck, erhöhter Cholesterolspiegel, Nikotinkonsum, Mikroalbuminurie)

Tabelle 32: Tabellarische Zusammenfassung von Yusuf et al. – Fortsetzung

Alter	> 55 Jahre				
Thema/Fragestellung	Auswirkungen des ACE-Hemmers Ramipril auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Hochrisikopatienten				
Arzneimittel	Ramipril in Kombination mit Vitamin E oder ohne versus Placebo mit Vitamin E oder ohne.				
Interventionsgruppe	10 mg Ramipril mit/ohne Vitamin E 400 i. E.				
Kontrollgruppe	Placebo mit/ohne Vitamin E 400 i. E.				
Einschlusskriterien	Männer und Frauen \geq 55 Jahre mit einer Krankheitsgeschichte von Herzgefäßerkrankungen, Schlaganfall, periphere Gefäßerkrankungen oder Diabetes mit mindestens 1 weiteren Risikofaktor: <ul style="list-style-type: none"> • Hypertonie • Erhöhter Cholesterolspiegel • Niedriger HDL-Cholesterolverwert • Nikotinkonsum • Dokumentierte Mikroalbuminurie 				
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Herzinsuffizienz • Geringe Auswurfraction des Herzens • Einnahme von ACE-Hemmern • Einnahme von Vitamin E • Unkontrollierte Hypertonie • Nephropathie innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn • Myokardinfarkt innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn • Schlaganfall innerhalb der letzten 4 Wochen vor Studienbeginn 				
Zielparameter	Primär: Myokardinfarkte, Schlaganfall, Tod durch kardiovaskuläre Ereignisse unter der Einnahme von Ramipril bei Patienten mit Gefäßerkrankungen und Diabetes und mindestens 1 Risikofaktor Sekundär: Diabetesentstehung				
Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> • 4.645 Patienten erhalten eine Dosis von 10 mg Ramipril 1-mal täglich oral • 244 Patienten erhalten eine Dosis von 2,5 mg Ramipril 1-mal täglich oral • 4.652 Patienten erhalten eine tägliche Dosis Placebo oral • Zusätzlich erhalten alle Patienten eine tägliche Dosis von 400 i. E. Vitamin E Sekundäre und andere Outcomes				
	Outcome	Ramiprilgruppe	Placebogruppe	Relatives Risiko (0,95 % KI)	P-Wert
	Neuentstehung von Diabetes	102 (3,6%)	155 (5,4%)	0,66	< 0,001
	<ul style="list-style-type: none"> • Ramipril reduziert die Fälle von Myokardinfarkten, Schlaganfällen und anderen schwerwiegenden Folgen bei Hochrisikopatienten ohne Herzinsuffizienz und geringer Auswurfraction des Herzens 				
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Diagnostizierter Diabetes ist ein Einschlusskriterium • Diabetesentstehung als sekundärer Outcome beschrieben • Diabetesdiagnose durch Patientenbefragung ermittelt 				
Evidenzgrad	Ib				
Jadad-Score	5/5				

ACE = Angiotensin-Umwandlungsenzym. HDL = High density lipoprotein. HOPE = Heart Outcomes Prevention Study (Studie). i. E. = Internationale Einheit. KI = Konfidenzintervall. P-Wert = Prüfgröße, Testgröße, Prüffunktion.

Publikation von Iaccarino et al.²³

In der Studie von Iaccarino et al. werden die Effekte des Polymorphismus der Beta-2- und Beta-3-Adrenergen-Rezeptorgene auf das Auftreten von Dyslipidämie und Diabetes mellitus bei hypertensiven Patienten, die mit Betablocker behandelt werden, untersucht (Tabelle 33: Tabellarische Zusammenfassung Iaccarino et al.). Ziel ist es Patienten mit erhöhtem Risiko für die Entstehung eines Diabetes mellitus anhand ihres Genotyps zu identifizieren. Patienten mit der Beta-2-Genotypvariante haben ein signifikant assoziiert mit einer Hypertriglyceridämie. Das Risiko diese Nebenwirkung zu ent-

wickeln ist viermal höher bei Patienten, die homozygot für das das Beta-2-Andrenozeptorgen (β_2 AR GLU27) im Vergleich zu Beta-3-Andrenozeptorgen (β_2 AR27Gln Allele).

Tabelle 33: Tabellarische Zusammenfassung Iaccarino et al.

Autor	Iaccarino G, Trimarco V, Lanni F et al.
Titel	Betablockade and increase dyslipidemia in patients bearing Glu27 variant of β_2 adrenergic receptor gene
Publikationsdatum	2005
Land	USA
Journal	The Pharmacogenomics Journal
Jahr/Dauer	2003
Design	Kohortenstudie
Fallzahl	970 Kaukasier
Zielgruppe	Homozygote Patienten im Bezug auf Beta-2-Andrenozeptorgen (β_2 AR Glu27)-Variante
Alter	Durchschnittlich 51 Jahre
Thema/Fragestellung	Evaluation der Auswirkungen des Polymorphismus von Beta-2 und Beta-3 adrenergischen Rezeptor Gene auf das Auftreten von Dyslipidämie und Diabetes mellitus bei hypertensiven Patienten im Rahmen einer Behandlung mit BB
Arzneimittel	<ul style="list-style-type: none"> • BB (allein oder in Kombination): Atenolol 50 bis 100 mg, Metoprolol 100 bis 200 mg • Andere Antihypertensiva: Alphablocker, Diuretika, ACE-Hemmer, ARB, KA
Interventionsgruppe	BB allein oder als Kombinationstherapie mit anderen Antihypertensiva
Kontrollgruppe	Andere Antihypertensiva: Alphablocker, Diuretika, ACE-Hemmer, ARB, KA
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Hellhäutig • Einverständnis • 6-monatige durchgehende Behandlung mit ein und dem selben Präparat
Ausschlusskriterien	Keine Angaben
Zielparameter	<p>Inzidenz von Diabetes (definiert als Antidiabetestherapie und/oder Nüchternblutglukosekonzentration über 126 mg bei mind. 3 Messungen)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Inzidenz von erhöhtem Serumcholesterinspiegel (Cholesterolminderungstherapie oder/und Nüchternblutcholesterolkonzentration über 200 mg/dl bei mind. 3 Messungen). • Inzidenz von Hypertriglyceridämie (Entwicklung von Hypertriglyceridämie in Verbindung mit einer lipidsenkenden Therapie oder/und Nüchterntriglyceridkonzentration über 150 mg/dl bei mind. 3 Messungen). <p>Niedriges HDL-Cholesterin (unter 40 mg/dl bei mind. 3 Messungen)</p>
Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> • Generell tritt Diabetes bei 4 % der Patienten auf, wobei β_2ARGlu27 scheinbar keinen Einfluss auf die Selbstregulation der Glukose hat, da die Fallzahl der Diabetesentstehung nicht von der der Gesamtpopulation abweicht. • Generell ist keine Steigerung von Diabetes abzulesen bei der Behandlung mit BB gegenüber der Gesamtpopulation, dies gilt auch bei der gezielten Betrachtung von Patienten mit Varianten des β_2ARGlu27-Gens; gleiches gilt für die Varianten des β_3ARG64-Gens.
Limitationen	Keine Randomisierung
Evidenzgrad	Ia
STROBE-Score	21,5/29

ACE = Angiotensin-Umwandlungsenzym (Angiotensin converting enzyme). ARB = Angiotensin-Rezeptorblocker. BB = Beta-blocker. β_2 AR GLU27= Beta-2-Andrenozeptorgen. β_3 ARG64-Gen = Beta-3-Andrenozeptorgen. HDL = High density lipoprotein. KA = Kalziumantagonist. STROBE = Strengthening the Reporting of observational studies in Epidemiology.

Publikation von Almgren et al.²

Almgren et al. untersuchen prädiktive Faktoren für die Entwicklung eines Diabetes mellitus unter lebenslanger antihypertensiver Therapie (Tabelle 34: Tabellarische Zusammenfassung von Almgren et al.). Insgesamt 754 Hypertoniker werden in zwei Gruppen, die entweder mit Thiaziddiuretika oder Beta-blockern behandelt werden für einen Zeitraum von 25 bis 28 Jahren beobachtet. Insgesamt entwickeln 20,4 % der Patienten einen Diabetes mellitus. In einer multivariaten Cox-Regressionsanalyse zeigt sich ein positiver Zusammenhang von BMI, Serumtriglyceride und Behandlung mit Beta-blockern und

der Entstehung eines Diabetes mellitus. Die Diabetesentstehung impliziert ein erhöhtes Risiko für Schlaganfall, Myokardinfarkt und Mortalität.

Tabelle 34: Tabellarische Zusammenfassung von Almgren et al.

Autor	Almgren T, Wilhelmsen L, Samuelsson O et al.
Titel	Diabetes in treated hypertension is common and carries a high cardiovascular risk: results from a 28-year follow-up
Publikationsdatum	2007
Land	Schweden
Journal	Journal of Hypertension
Jahr/Dauer	28 Jahre, Beginn: 1970 bis 1998
Design	Prospektive Kohortenstudie, quasi-experimentell
Fallzahl	7.494 (davon 685 mit Hypertonie)
Zielgruppe	Hypertoniker Subgruppe mit jährlichem Check-up für 25 bis 28 Jahre
Alter	47 bis 54 Jahre (durchschnittlich 52 Jahre)
Thema/Fragestellung	Analyse der Diabetesinzidenz und prädiktive Faktoren für die Entwicklung eines Diabetes mellitus Typ II im Rahmen einer lebenslangen Hypertonietherapie und dem damit verbundenen kardiovaskulären Risiko.
Arzneimittel	Thiaziddiuretika = 2,5-5 mg Bendrofluthiazide oder 25-50 mg Hydrochlorothiazide BB = 50-200 mg Metoprolol oder 50-100 mg Atenolol + Hydralazin während der ersten zehn Jahre; Kalziumantagonisten teilweise als Ersatz für Hydralazin und nach Bedarf ACE-Hemmer
Interventionsgruppe	N = 686 (Hypertonie Subgruppe)
Kontrollgruppe	N = 6.740 normotone Männer
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Systolischer Blutdruck im Sitzen > 175 mmHg/diastolischer Blutdruck > 115 mmHg an zwei Nachmittagen oder Patienten, die in Hypertoniebehandlung • Diabetes mellitus
Ausschlusskriterien	Nicht genannt
Zielparameter	Diabetesinzidenz (Nüchternblutglukosewert >7,0 mmol/l vor 1985 und 6,7 mmol/l bis 1988. Danach werden keine Patienten mit Diabetesentstehung eingeschlossen. Schlaganfälle und Mortalität.
Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> • Ausgangswert der Diabetesprävalenz beträgt 3,8 % (29 von 754) und 21,2 % (93 von 439) unter den überlebenden Männern, die an der 25-Jahre-Verlaufskontrolle teilgenommen haben. • Von den 725 hypertensiven Nicht-Diabetikern entwickeln 148 (20,4 %) einen Diabetes in 25 Jahren. Eine positive Korrelation besteht in der Cox-Regressionsanalyse für BMI, Serumtriglyceride und einer Therapie mit BB. Patienten, die einen Diabetes entwickeln, haben einen höheren BMI und erhöhte Serumtriglyceride. Ebenso sind linksventrikuläre Hypertrophie und die Behandlung mit BB üblicher bei Männern, die einen Diabetes mellitus entwickeln als bei denen, die keinen entwickeln. • Einer Monotherapie mit Diuretika oder BB und 23 % bei einer Kombination dieser beiden Wirkstoffgruppen ($p < 0,05$). Das Risiko bei Patienten, die eine Therapie mit drei Wirkstoffgruppen erhalten, beträgt 23 % für eine Diabetesentwicklung im Verlauf. • Die Diabetesentstehung impliziert eine signifikante ($p < 0,05$) Erhöhung für ein Schlaganfallrisiko (HR: 1,67; 95 %-KI: 1,1-2,6), Myokardinfarkt OR: 1,66 (95 %-KI: 1,1-1,9) Mortalität OR: 1,42 (95 %-KI: 1,1-1,9). • Das größte Risiko für Schlaganfall und Myokardinfarkt ist die Diabetesentstehung gefolgt von Rauchen (OR: 1,46; 95 %-KI: 1-2,2; $p = 0,07$. Für Mortalität ist das Rauchen das größte Risiko. Blutdruck ist nicht prädiktiv für kardiovaskuläre Komplikationen/Tod. • Die observierte Zeit von der Diabetesentstehung bis Schlaganfall beträgt 9,1 Jahre; und bis zum ersten Myokardinfarkt 9,3 Jahre. <p>BB scheinen das Risiko einer Diabetesentstehung zu erhöhen. Werden BB in Kombination mit Thiaziddiuretika verabreicht, so steigt die Anzahl der Diabetesentstehungen weiter an.</p>

Tabelle 34: Tabellarische Zusammenfassung von Almgren et al. – Fortsetzung

	<p>→ Patienten, die einen Diabetes mellitus entwickeln, haben ein signifikant höheres Risiko hinsichtlich Schlaganfällen und Mortalität als Patienten, die keinen Diabetes entwickeln.</p> <p>Positiv:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Lange und enge Verlaufskontrolle • Geringe Drop-out Rate
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Randomisierung hinsichtlich der Arzneimitteltherapie und Confoundern. • Selektionsbias kann nicht ausgeschlossen werden. • Diabetes mellitus als Einschlusskriterium
Evidenzgrad	IIb
STROBE	25,5/30

ACE = Angiotensin-Umwandlungsenzym (Angiotensin converting enzyme). BB = Betablocker. BMI = Body-Mass-Index. HR = Hazard ratio. n = Patientenzahl. OR = Odds ratio. p = Überschreitungswahrscheinlichkeit. STROBE = Strengthening the Reporting Of observational studies in Epidemiology.

Publikation von Brown et al.⁹

Die INSIGHT-Studie berichtet über 6.321 Hypertoniker ohne Diabetes mellitus zu Beginn der Studie (Tabelle 35: Tabellarische Zusammenfassung von Brown et al.). Patienten erhalten entweder Nifedipin oder Thiaziddiuretika (Co-Amilozid) mit oder ohne Betablocker. Nach fünf Jahren entwickeln 5,4 % der Patienten in der Nifedipin- einen Diabetes und 7,0 % der Patienten in der Thiazidgruppe.

Tabelle 35: Tabellarische Zusammenfassung von Brown et al.

Autor	Brown MJ, Palmer CR, de Leeuw PW, Mancia G et al.
Titel	Morbidity and mortality in patients randomised to double-blind treatment with a long-acting calcium-channel blocker or diuretic on the International Nifedipine GITS study: Intervention as a Goal in Hypertension Treatment (INSIGHT)
Publikationsdatum	2000
Land	Europa und Israel
Journal	The Lancet
Jahr/Dauer	2 Jahre
Design	Prospektive, doppelblinde, randomisierte kontrollierte Studie
Fallzahl	6.321
Zielgruppe	Hypertensive Patienten (systolischer Blutdruck ≥ 150 mmHg) mit mindestens 1 zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor
Alter	55 bis 80 Jahre
Thema/Fragestellung	Vergleich der Morbidität und Mortalität bei Risikopatienten mit Hypertonie, die mit Kalziumantagonisten oder mit Diuretika behandelt werden
Arzneimittel	Die ersten 2 bis 4 Wochen Placebo 1 x/tgl.; anschließend: → Kalziumantagonist: Nifedipin 30 mg 1 x/tgl. → Diuretikum: Co-Amilozide 25 mg 1 x/tgl. → Dosissteigerung bei Bedarf: Verdopplung der jeweiligen Studienmedikation
Interventionsgruppe	Kalziumantagonist Nifedipin, n = 3.157
Kontrollgruppe	Diuretikum Co-Amilozide, n = 3.164
Einschlusskriterien	Syst. ≥ 150 mmHg, diast. ≥ 95 mmHg und mindestens 1 der folgenden Risikofaktoren: <ul style="list-style-type: none"> • Hypercholesterinämie, • Rauchen, • Familiäre Disposition, • Diabetes mellitus (Typ I oder II), • Linksherzhypertrophie, • Koronare Herzerkrankung, • Linksventrikuläre Herzmuskelschwäche, • Bisheriger Myokardinfarkt, • Bisherige Gefäßerkrankung, • Proteinurie.
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten ohne treffende Einschlusskriterien • Fehlende Einverständniserklärung

Tabelle 35: Tabellarische Zusammenfassung von Brown et al. – Fortsetzung

Zielparameter	Morbidität, Mortalität und Blutdrucksenkung bei hypertensiven Patienten mit Risikofaktoren unter der Behandlung mit Nifedipin oder Co-Amilozide
Ergebnisse	Diabetesneuentstehung wird lediglich unter den Nebenwirkungen aufgeführt. <ul style="list-style-type: none"> • In der Nifedipin-Gruppe: 136 neue Diabetes mellitus-Fälle (4,3 %). • In der Co-Amilozide-Gruppe: 176 neue Fälle (5,6 %) (p = 0,02) • Insgesamt beträgt die Häufigkeit 14,1 Fälle pro 1.000 Patientenjahre
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetes mellitus ist ein mögliches Einschlusskriterium (20,6 % der Population in jeder Beobachtungsgruppe haben Diabetes bei Einschluss) • Diabetesverschlechterung wird beschrieben • Diabetesentstehung ist nur als Nebenwirkung beschrieben • Keine Angabe der Definition einer Diabetesdiagnose
Evidenzgrad	Ib
Jadad-Score	4/5

INSIGHT = Intervention as a Goal in Hypertension Treatment Trial (Studie). n = Patientenzahl. p = Überschreitungswahrscheinlichkeit.

Publikation von Gress et al.¹⁸

Gress et al. berichten über eine prospektive Studie mit 12.550 Studienteilnehmern, die eine antihypertensive Therapie erhalten und zu Studienbeginn noch keinen Diabetes mellitus haben. Die Diabetesinzidenz wird nach drei und nach sechs Jahren anhand von Serumglukosekonzentrationen bestimmt. Patienten, die Diuretika erhalten, haben kein größeres Risiko einen Diabetes zu entwickeln als Patienten, die keine medikamentöse Therapie erhalten. Patienten, die mit ACE-Hemmer und Kalziumantagonisten therapiert werden, haben kein größeres Risiko für eine Diabetesentwicklung als Patienten, die keine Antihypertensiva nehmen. Patienten, die Betablocker einnehmen, haben ein um 28 % höheres Risiko einen Diabetes zu entwickeln als Patienten, die keine nehmen.

Tabelle 36: Tabellarische Zusammenfassung von Gress et al.

Autor	Gress TW, Nieto J, Shahar E, Wofford M et al.
Titel	Hypertension and Antihypertensive Therapy as Risk Factors For Type 2 Diabetes Mellitus
Publikationsdatum	2000
Land	USA
Journal	Journal of New England Journal of Medicine
Jahr/Dauer	1987 bis 1989
Design	Prospektive Kohortenstudie
Fallzahl	12.550, davon 3.804 Patienten mit Hypertonie
Zielgruppe	Patienten mit arteriosklerotischen Gefäßerkrankungen und/oder Hypertonie
Alter	45 bis 64 Jahre
Thema/Fragestellung	Besteht ein individueller Zusammenhang zwischen der Behandlung mit Antihypertonika und einer Diabetesentstehung
Arzneimittel	Thiazide, ACE-Hemmer, BB und Kalziumantagonisten
Einschlusskriterien	Hypertonie $\geq 140/\geq 90$ mmHg
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Bestehender Diabetes mellitus • Fehlende Daten in der Eingangsuntersuchung • Fehlende Daten in den 3-Jahres-Untersuchungen • Fehlende Daten in den 6-Jahres-Untersuchungen
Zielparameter	Aufdeckung neuentstandener Diabetesfälle nach 3 bzw. 6 Jahren
Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> • Bei Hypertonikern, die keine Antihypertensiva einnahmen, ist das Diabetesrisiko wesentlich höher im Vergleich zu Nichthypertonikern, wobei Patienten mit Hypertonie ein ähnliches Risiko haben, wie diejenigen, die eines oder mehrere Antihypertensiva einnehmen. • Das Risiko einen Diabetes mellitus bei Einnahme einer speziellen Wirkstoffgruppe von Antihypertensiva zu entwickeln, kann aufgrund geringer Fallzahlen nicht ermittelt werden.

Tabelle 36: Tabellarische Zusammenfassung von Gress et al. – Fortsetzung

	<p>Personen, die Thiazide, ACE-Hemmer oder Kalziumantagonisten einnehmen, unterliegen keinem höheren Risiko einen Diabetes zu entwickeln als unbehandelte Hypertoniker. Patienten mit BB-Behandlung hatten ein 28 %-ig höheres Risiko für einen Diabetes als Unbehandelte.</p> <p>Ergebnisse einer multivariaten Analyse: Eine zweite Modellierung bezieht sich auf die OR. Das Modell wird nach Alter, Geschlecht, Rasse und Einnahme von anderen Antihypertensiva, die nicht von Interesse sind, adjustiert. Auf 1.000 Patientenjahre entwickelten sich folgende Diabetesfälle:</p> <ul style="list-style-type: none"> • BB: 33,6. • Thiazide: 27,5. • Ohne Behandlung: 26,3. <p>Eine vollständig angepasste, multiple lineare Regression angelehnt an die Nüchtern-glukosekonzentration als abhängige Variable ergab folgende Endpunkte:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ACE-Hemmer oder Kalziumantagonisten: Abfall der Nüchtern-glukosekonzentration. • Thiazide: geringer Anstieg der Nüchtern-glukosekonzentration. <p>BB: keine signifikante Veränderung.</p> <p>Ergebniszusammenfassung:</p> <table border="1" data-bbox="466 792 1393 1010"> <thead> <tr> <th rowspan="2">Antihypertensiva</th> <th colspan="3">HR (95 %-KI)</th> </tr> <tr> <th>Modell 1</th> <th>Modell 2</th> <th>Modell 3</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Keine</td> <td>1,0</td> <td>1,0</td> <td>1,0</td> </tr> <tr> <td>ACE-Hemmer</td> <td>0,99 (0,73-1,35)</td> <td>0,96 (0,71-1,31)</td> <td>0,98 (0,72-1,34)</td> </tr> <tr> <td>BB</td> <td>1,26 (81,03-1,52)</td> <td>1,25 (1,03-1,52)</td> <td>1,28 (1,04-1,57)</td> </tr> <tr> <td>Kalziumantagonisten</td> <td>1,17 (0,85-1,62)</td> <td>1,16 (0,84-1,60)</td> <td>1,17 (0,83-1,66)</td> </tr> <tr> <td>Thiazide</td> <td>0,95 (0,77-1,17)</td> <td>0,93 (0,76-1,15)</td> <td>0,91 (0,73-1,13)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Modell 1: Adjustiert nach Alter, Geschlecht, Rasse, und Einnahme von anderen antihypertensiven Arzneimitteln Modell 2: Adjustiert nach Variablen in Modell 1 und BMI, Verhältnis Hüft-Bauchumfang, Bildungsstand, Raucherstatus, Alkohol und Bewegungslevel Modell 3: Adjustiert nach den Variablen in Modell 2 und zusätzlich systolischer und diastolischer Blutdruck, Nüchtern-glukosekonzentration und An-/Abwesenheit von Hypercholesterämie, kardiovaskuläre Erkrankungen, Lungenerkrankungen, Niereninsuffizienz und familiäre Diabetesanamnese.</p>	Antihypertensiva	HR (95 %-KI)			Modell 1	Modell 2	Modell 3	Keine	1,0	1,0	1,0	ACE-Hemmer	0,99 (0,73-1,35)	0,96 (0,71-1,31)	0,98 (0,72-1,34)	BB	1,26 (81,03-1,52)	1,25 (1,03-1,52)	1,28 (1,04-1,57)	Kalziumantagonisten	1,17 (0,85-1,62)	1,16 (0,84-1,60)	1,17 (0,83-1,66)	Thiazide	0,95 (0,77-1,17)	0,93 (0,76-1,15)	0,91 (0,73-1,13)
Antihypertensiva	HR (95 %-KI)																											
	Modell 1	Modell 2	Modell 3																									
Keine	1,0	1,0	1,0																									
ACE-Hemmer	0,99 (0,73-1,35)	0,96 (0,71-1,31)	0,98 (0,72-1,34)																									
BB	1,26 (81,03-1,52)	1,25 (1,03-1,52)	1,28 (1,04-1,57)																									
Kalziumantagonisten	1,17 (0,85-1,62)	1,16 (0,84-1,60)	1,17 (0,83-1,66)																									
Thiazide	0,95 (0,77-1,17)	0,93 (0,76-1,15)	0,91 (0,73-1,13)																									
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Keine Randomisierung • Vergleich von Hypertonikern zu normotensiven Patienten oder Hypertonie und anderen kardialen bzw. arteriosklerotischen Erkrankungen. • Viele Annahmen in den Sensitivitätsanalysen. 																											
Evidenzgrad	IIb																											
STROBE-Score	29/32																											

ACE = Angiotensin-Umwandlungsenzym (Angiotensin converting enzyme). BB = Betablocker. BMI = Body-Mass-Index. HR = Hazard ratio. KI = Konfidenzintervall. n = Patientenzahl. OR = Odds ratio. RR = Relatives Risiko. STROBE = Strengthening the Reporting of observational studies in Epidemiology.

Publikation von Skarfors et al.

Skarfors et al. untersuchen in einer prospektiven Studie den Einfluss der antihypertensiven Behandlung und metabolischer Charakteristika auf die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes mellitus bei Hypertonikern im Vergleich zu normotensiven Männern (Tabelle 37: Tabellarische Zusammenfassung von Skarfors et al.). Patienten, die einen Diabetes mellitus entwickeln, haben in der Studie höhere Nüchtern-insulinkonzentrationen als Patienten, die keine Hypertonie haben. Die Diabetesinzidenz ist mehrfach höher in der Hypertonikergruppe als in der Gruppe der nichtbehandelten normotensiven Studienteilnehmer.

Tabelle 37: Tabellarische Zusammenfassung von Skarfors et al.

Autor	Skarfors ET, Lithell Hans O, Selinus I, Arberg H																							
Titel	Do antihypertensive drugs precipitate diabetes in predisposed men?																							
Publikationsdatum	1989																							
Land	Schweden																							
Journal	BMJ																							
Jahr/Dauer	1970 bis 1973 (Studienbeginn) und 1980 bis 1983 (Follow-up), durchschnittlich 9 Jahre Dauer (7 bis 11 Jahre)																							
Design	Prospektive Beobachtungsstudie (Initial und Follow-up): Vergleich von 2 Kohorten über einen Zeitraum von knapp 10 Jahren. Eine Kohorte besteht aus hypertensiven Männern, die zu einer Kontrollgruppe ohne Hypertonie gematcht nach metabolischen Kriterien (BMI; Serumtriglyceride, Cholesterol).																							
Fallzahl	138																							
Zielgruppe	Hypertensive und normotensive Männer mit Prädispositionen zu Diabetes																							
Alter	49 bis 54 Jahre																							
Thema/Fragestellung	Einfluss von Antihypertensiva und metabolischen Eigenschaften auf die Entwicklung von Diabetes mellitus bei Männern mittleren Alters																							
Arzneimittel	BB, Thiazide, Hydralazin																							
Interventionsgruppe	73 hypertensive Männer am Ende des Follow-up, Alter: 49 bis 54 Jahre behandelt mit BB, Thiazide, Hydralazin oder einer Kombination dieser Arzneimittel																							
Kontrollgruppe	65 normotensive Männer am Ende des Follow-up																							
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • BMI • Glukoseresorptionstest • GTT • Serumtriglyceride • Cholesterolkonzentration 																							
Ausschlusskriterien	Keine explizit genannt.																							
Zielparameter	Anteil der Diabetesentstehung in beiden Beobachtungsgruppen																							
Ergebnisse	<p>Aus einer ersten Gesundheitsuntersuchung 1970 bis 1973 in Uppsala mit 2.322 Männern im Alter von 50 Jahren werden 83 Männer mit essenzieller Hypertonie identifiziert, die an der Studie teilnehmen wollen. Eine zweite Befragung findet unter den Teilnehmern in den Jahren 1980 bis 1983 statt. Teilnehmende werden gebeten, sich in einer Klinik für Hypertonie untersuchen zu lassen. Insgesamt sind 73 hypertensive Patienten in der Follow-up-Gruppe. Insgesamt werden 78 normotensive Patienten aus der 1. Befragung als Kontrolle rekrutiert, von denen sind nur 65 zum Follow-up weiterhin normotensiv. Es werden Analysen von intravenösen GTT, Blutdruckmessungen und Serumkonzentrationen von Lipiden und Lipoproteinen zu beiden Untersuchungszeitpunkten durchgeführt.</p> <p><i>Behandlung der Hypertonie:</i> Als Arzneimittel der ersten Wahl wird Propranolol den zuvor unbehandelten Patienten verabreicht. Wenn nötig wird Hydralazin, gefolgt von Thiaziden hinzugefügt. Zwei Drittel der Patienten wechseln später von Propranolol auf Atenolol oder Metoprolol.</p> <p><i>Zeitpunkt bis zur Diabetesentstehung:</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Von 17 Männern, die schon zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung eine antihypertensive Behandlung erhalten, entwickeln 3 einen Diabetes mellitus. • Von 56 Patienten, die eine neu diagnostizierte Hypertoniediagnose zur 1. Untersuchung haben, entwickeln 9 einen Diabetes mellitus. • Die Inzidenz eines Diabetes mellitus ist 7-mal höher bei Männern, deren diastolischer Blutdruck ≥ 105 mmHg als bei denen, deren diastolischer Blutdruck ≤ 85 mmHg ist: <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse; text-align: center;"> <thead> <tr> <th colspan="5">Diastolischer Blutdruck zur 1. Untersuchung (mmHg)</th> </tr> <tr> <th></th> <th>< 85</th> <th>85-94</th> <th>95-104</th> <th>≥ 105</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Anzahl der Männer</td> <td>981</td> <td>631</td> <td>91</td> <td>93</td> </tr> <tr> <td>Anzahl (%) derer, die einen Diabetes mellitus entwickelten</td> <td>25 (2,5)</td> <td>27 (4,3)</td> <td>12 (13,1)</td> <td>13 (14,0)</td> </tr> </tbody> </table>				Diastolischer Blutdruck zur 1. Untersuchung (mmHg)						< 85	85-94	95-104	≥ 105	Anzahl der Männer	981	631	91	93	Anzahl (%) derer, die einen Diabetes mellitus entwickelten	25 (2,5)	27 (4,3)	12 (13,1)	13 (14,0)
Diastolischer Blutdruck zur 1. Untersuchung (mmHg)																								
	< 85	85-94	95-104	≥ 105																				
Anzahl der Männer	981	631	91	93																				
Anzahl (%) derer, die einen Diabetes mellitus entwickelten	25 (2,5)	27 (4,3)	12 (13,1)	13 (14,0)																				

Tabelle 37: Tabellarische Zusammenfassung von Skarfors et al. – Fortsetzung

	<ul style="list-style-type: none"> • In dieser Studie unterscheiden sich hypertensive Männer, die im Verlauf einen Diabetes mellitus entwickeln, von denen die keinen Diabetes mellitus entwickeln hinsichtlich metabolischer Aspekte und eines gestörten Metabolismus im Alter von 50 Jahren. Sie haben <ul style="list-style-type: none"> ○ höhere Nüchtern glukosekonzentrationen und geringeren Peak in der Seruminsulinkonzentration ($p = 0,064$), so dass ein geringerer Insulinindex zu Beginn der Studie gegeben war. ○ höheren BMI und eine erhöhte Serumtriglyceridkonzentrationen sowie einen geringeren Kaliumwert. <p>In der Subgruppenanalyse der behandelten hypertensiven Männer, die keinen Diabetes mellitus entwickeln, verändern sich der Insulinindex und die Serumtriglyceridkonzentration auf unterschiedliche Weise im Vergleich zur Kontrollgruppe, obwohl beide Gruppen ähnliche Werte zu Beginn haben. Diese Ergebnisse unterstützen die Hypothese, dass diese Veränderung durch die medikamentöse Langzeitbehandlung bedingt ist.</p>
Limitationen	Die Methode der Glukosekonzentrationsmessung ist in den beiden Untersuchungen unterschiedlich, so dass die Veränderungen möglicherweise unter- oder überschätzt sind.
Evidenzgrad	IIb
STROBE-Score	24/30

BMI = Body-Mass-Index. BMJ = British Medical Journal. GTT = Glukosetoleranztest. p = Überschreitungswahrscheinlichkeit. STROBE = Strengthening the Reporting of observational studies in Epidemiology.

Publikation von Gurwitz et al.¹⁹

Die Fall-Kontrollstudie von Gurwitz et al. untersucht das Risiko für das Auftreten einer behandlungsbedürftigen Hyperglykämie bei Patienten, die Antihypertensiva einnehmen (Tabelle 38: Tabellarische Zusammenfassung von Gurwitz et al.). Insgesamt werden 11.855 Fälle, die mit der Initiierung einer antiglykämischen Therapie begonnen haben und 11.855 Kontrollen des New Jersey Medicaid-Programms identifiziert. Das Risiko für die Initiierung einer hypoglykämischen Therapie beträgt 1,40 für Patienten, die mit Thiaziddiuretika behandelt werden und reicht von 1,56 bis 1,77 bei Patienten, die mit anderen Antihypertensiva behandelt werden, je nach Wirkstoffgruppe. Patienten, die mit verschiedenen antihypertensiven Wirkstoffgruppen behandelt werden, haben ein höheres Risiko für eine behandlungsbedürftige Hyperglykämie als Patienten, die nur Thiaziddiuretika als Monotherapie einnehmen. Die Assoziation zwischen antihypertensiver Therapie und dem Beginn einer Diabetesbehandlung steht eher im Zusammenhang mit der Intensität der Therapie als mit der Wirkstoffgruppe bzw. dem individuellen Arzneimittel. Bei Ausschluss der Gruppe ohne antihypertensive Behandlung zeigt sich, dass Thiaziddiuretika im Vergleich zu den anderen Antihypertensiva nicht mit einem erhöhten Risiko für einen behandlungsbedürftigen Diabetes einhergeht.

Tabelle 38: Tabellarische Zusammenfassung von Gurwitz et al.

Autor	Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ et al
Titel	Antihypertensive drug therapy and the initiation of treatment for Diabetes mellitus
Publikationsdatum	1993
Land	USA
Journal	Annals of Internal Medicine
Jahr/Dauer	1981 bis 1990
Design	Monozentrische Fall-Kontrollstudie
Fallzahl	11.855, davon nehmen 8.005 blutdrucksenkende Antihypertensiva
Zielgruppe	Patienten, die neu mit einer hypoglykämischen Therapie zwischen 1981 bis 1990 begonnen haben (oral oder Insulin). Die Kontrollen werden zufällig von anderen Medicaid-Teilnehmern selektiert.
Alter	35 bis 99 Jahre
Thema/Fragestellung	Bestimmung des Risikos für das Auftreten einer Hypoglykämie, die einen Beginn einer Therapie bei Patienten unter verschiedenen antihypertensiven Therapien erforderlich macht
Arzneimittel	Antihypertensiva: Thiaziddiuretika, ACE-Hemmer, BB, Kalziumantagonisten, Vasodilatoren, zentral wirkende Antiadrenergika Arzneimittel, peripher wirkende Antiadrenergika

Tabelle 38: Tabellarische Zusammenfassung von Gurwitz et al. – Fortsetzung

Interventionsgruppe	Patienten, die mit einer antiglykämischen Therapie begonnen haben und Antihypertensiva einnehmen bzw. keine Antihypertensiva einnehmen																																														
Kontrollgruppe	Patienten, die alle Einschlusskriterien erfüllten, außer der Initiierung einer hypoglykämischen Therapie																																														
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Personen, zwischen 35 bis 99 Jahre, die Leistungen über Medicaid krankenversichert sind • Beginn einer antiglykämischen Therapie im Zeitraum 1981 bis 1990 (Indexdatum) • Medicaid-Versicherung von mindestens 120 Tage vor Stichtag • Keine hypoglykämischen Arzneimittel vor dem Stichtag der retrospektiven Analyse 																																														
Ausschlusskriterien	Personen, die nicht die Einschlusskriterien erfüllen																																														
Zielparameter	RR																																														
Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> • Die Häufigkeit der Initiierung einer hypoglykämischen Therapie ist nach Adjustierung von Geschlecht, Alter, ethnischer Zugehörigkeit, Pflegeheim, Krankenhaustagen, Anzahl der Rezepte und ausgewählter Arzneimittel erhöht für Patienten, die antihypertensive Arzneimittel einnahmen im Vergleich zu denen, die keine Antihypertensiva verwendeten. • Das geschätzte RR für die Initiierung beträgt 1,40 für Patienten, die Thiaziddiuretika einnehmen (95 %-KI: 1,26-1,58) und 1,56 bis 1,77 bei Patienten, die andere Antihypertensiva einnehmen, abhängig von der Wirkstoffgruppe. • Ein höheres Risiko ist assoziiert mit einem Therapieschema, das verschiedene Antihypertensiva beinhaltet, je nach Ausschluss von Thiaziddiuretika OR: 1,76 (95 %-KI: 1,49-2,07) oder Einschluss eines Thiaziddiuretikums OR: 1,93 (95 %-KI: 1,75-2,13) <table border="1" data-bbox="467 891 1394 1317"> <thead> <tr> <th>Arzneimittel</th> <th>Fälle (n = 11.855)</th> <th>Kontrollen (n = 11.855)</th> <th>OR (95 %-KI)</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td></td> <td colspan="3">N</td> </tr> <tr> <td>Thiazide</td> <td>1.183</td> <td>948</td> <td>1,28 (1,16-1,40)</td> </tr> <tr> <td>Antiandrogene (zentral wirkend)</td> <td>421</td> <td>283</td> <td>1,51 (1,29-1,75)</td> </tr> <tr> <td>Antiandrogene (peripher wirkend)</td> <td>95</td> <td>66</td> <td>1,44 (1,05-1,98)</td> </tr> <tr> <td>ACE-Hemmer</td> <td>171</td> <td>105</td> <td>1,64 (1,28-2,09)</td> </tr> <tr> <td>BB</td> <td>350</td> <td>260</td> <td>1,29 (1,14-1,46)</td> </tr> <tr> <td>Kalziumantagonisten</td> <td>397</td> <td>267</td> <td>1,50 (1,28-1,76)</td> </tr> <tr> <td>Vasodilatoren</td> <td>43</td> <td>24</td> <td>1,80 (1,09-2,96)</td> </tr> <tr> <td>Multiple Antihypertensiva ohne Thiazide</td> <td>443</td> <td>252</td> <td>1,79 (1,53-2,09)</td> </tr> <tr> <td>Multiple Antihypertensiva mit Thiazide</td> <td>1465</td> <td>815</td> <td>1,91 (1,75-2,09)</td> </tr> </tbody> </table> <p>Nach Ausschluss der Patienten, die keine Antihypertensiva einnehmen (n = 8.005), unterscheidet sich kein Antihypertensivum signifikant von Thiaziddiuretika hinsichtlich des Risikos der Initiierung einer hypoglykämischen Therapie. Allerdings bleibt das Risiko für die Patienten erhöht, die einem Therapieschema folgten, das mehrere antihypertensive Arzneimittel beinhaltet.</p>			Arzneimittel	Fälle (n = 11.855)	Kontrollen (n = 11.855)	OR (95 %-KI)		N			Thiazide	1.183	948	1,28 (1,16-1,40)	Antiandrogene (zentral wirkend)	421	283	1,51 (1,29-1,75)	Antiandrogene (peripher wirkend)	95	66	1,44 (1,05-1,98)	ACE-Hemmer	171	105	1,64 (1,28-2,09)	BB	350	260	1,29 (1,14-1,46)	Kalziumantagonisten	397	267	1,50 (1,28-1,76)	Vasodilatoren	43	24	1,80 (1,09-2,96)	Multiple Antihypertensiva ohne Thiazide	443	252	1,79 (1,53-2,09)	Multiple Antihypertensiva mit Thiazide	1465	815	1,91 (1,75-2,09)
Arzneimittel	Fälle (n = 11.855)	Kontrollen (n = 11.855)	OR (95 %-KI)																																												
	N																																														
Thiazide	1.183	948	1,28 (1,16-1,40)																																												
Antiandrogene (zentral wirkend)	421	283	1,51 (1,29-1,75)																																												
Antiandrogene (peripher wirkend)	95	66	1,44 (1,05-1,98)																																												
ACE-Hemmer	171	105	1,64 (1,28-2,09)																																												
BB	350	260	1,29 (1,14-1,46)																																												
Kalziumantagonisten	397	267	1,50 (1,28-1,76)																																												
Vasodilatoren	43	24	1,80 (1,09-2,96)																																												
Multiple Antihypertensiva ohne Thiazide	443	252	1,79 (1,53-2,09)																																												
Multiple Antihypertensiva mit Thiazide	1465	815	1,91 (1,75-2,09)																																												
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Sonstige metabolische Faktoren wie BMI, Körperfettverteilung, bestehende Glukoseintoleranz, körperliche Aktivität und Familienanamnese sind nicht berücksichtigt. • Keine Informationen über die Hypertonie (leicht, mittel, schwer). 																																														
Evidenzgrad	III																																														
STROBE-Score	26,5/32																																														

ACE = Angiotensin-Umwandlungsenzym (Angiotensin converting enzyme). BB = Betablocker. BMI = Body-Mass-Index. KI = Konfidenzintervall. OR = Odds ratio. RR = Relatives Risiko. STROBE = Strengthening the Reporting of observational studies in Epidemiology.

Publikation von Verdecchia et al.⁵⁴

Verdecchia et al. untersuchen in einer Kohortenstudie mit 795 zunächst unbehandelten Hypertonikern den prognostischen Wert für eine Diabetesentstehung (Tabelle 39: Tabellarische Zusammenfassung von Verdecchia et al.). Nach einer medianen Dauer von sechs Jahren entwickeln 5,8 % der Patienten einen Diabetes mellitus. Von diesen Patienten erhalten 53,5 % Thiaziddiuretika versus 30,4 % derer, die keinen Diabetes entwickeln. Plasmaglukose zu Studienbeginn und Behandlung mit Diuretika sind unabhängige Prädiktoren für eine Diabetesentstehung.

Tabelle 39: Tabellarische Zusammenfassung von Verdecchia et al.

Autor	Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F et al.
Titel	Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects
Publikationsdatum	2004
Land	Italien
Journal	Hypertension
Jahr/Dauer	Ab Juni 1986, Follow-up: 1 bis 16 Jahre (Median: 6 Jahre)
Design	Kohortenstudie
Fallzahl	795
Zielgruppe	Patienten mit zuvor unbehandeltem Bluthochdruck
Alter	48,3 +/-11 Jahre
Thema/Fragestellung	Darstellung des prognostischen Werts der Diabetesentstehung unter antihypertensiver Behandlung
Arzneimittel	Thiaziddiuretika, BB, ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten, Alphablocker allein oder in verschiedenen Kombinationen
Interventionsgruppe	Nicht angegeben, da Kohortenstudie
Kontrollgruppe	Nicht angegeben, da Kohortenstudie
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Patienten mit Bluthochdruck ≥ 140 und/oder ≥ 90 mmHg bei 3 verschiedenen Besuchen • Keine vorherigen kardiovaskulären Ereignisse oder lebensbedrohlichen Erkrankungen
Ausschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Sekundäre Form der Hypertonie • Patienten mit kompletten Links- oder Rechtsschenkelhalsblock • Patienten mit vorherigen Myokardinfarkten • Wolff-Parkinson-White-Syndrom • Vorhofflimmern
Zielparameter	<ul style="list-style-type: none"> • Vergleich der Patienten mit Diabetesentstehung unter antihypertensiver Behandlung mit Patienten, die schon zu Beginn der antihypertensiven Behandlung einen Diabetes mellitus haben hinsichtlich der Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse • Diabetes wird nach Kriterien der American Diabetes Association definiert (Nüchtern-glukosewert $> 7,0$ mmol/l (126 mg/dl) bzw. anhand einer antidiabetischen Therapie oder eingeschränkten Glukosewerten (6,1-6,9 mmol/l bzw. 110-125 mg/dl).
Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> • Diabetesentstehung tritt bei 5,8 % der Patienten auf. Von diesen Patienten erhalten 53,5 % der Patienten Diuretika. 30,4 % davon entwickeln keinen Diabetes. • Plasmaglukose zu Studienbeginn und die Behandlung mit Diuretika sind während der Verlaufskontrolle unabhängige Prädiktoren für eine Diabetesentstehung. • Insgesamt werden 30,4 % der Patienten ohne Arzneimittel behandelt, 11,1 % mit Diuretika, 19,2 % mit BB allein oder in Kombination, 39,2 % mit ACE-Hemmer und/oder Kalziumantagonisten • Mehr als 90 % der Patienten, die Diuretika einnehmen, erhalten Hydrochlorthiazid oder Chlorthalidon 12,5-25,0 mg/Tag • Patienten, die am häufigsten einen Diabetes mellitus entwickeln, nehmen Diuretika ($p < 0,01$), Kalziumantagonisten ($p < 0,05$) und ACE-Hemmern ($p < 0,05$) ein im Vergleich zu denen, die keinen Diabetes entwickeln.
Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Die Übertragbarkeit auf andere ethnische Gruppen ist nur eingeschränkt möglich, da nur weiße Patienten betrachtet werden. • Keine Kontrollgruppe
Evidenzgrad	III
STROBE-Score	21,5/28

ACE = Angiotensin-Umwandlungsenzym (Angiotensin converting enzyme). BB = Betablocker. p = Überschreitungswahrscheinlichkeit. STROBE = The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly.

5.2.1.3 Nicht-berücksichtigte Literatur – medizinischer Teil

Von den 426 nach der Erstselektion verbliebenen medizinischen Publikationen werden 392 Publikationen ausgeschlossen, weil die Fragestellung für diesen Bericht nicht relevant ist. Ein Großteil der Publikationen wird ausgeschlossen, da es sich nicht um Primärstudien handelt. Letztlich erfüllen 34 Publikationen die vorab definierten Einschlusskriterien (ausgeschlossene Publikationen mit Ausschlussgrund, siehe Anhang).

5.2.2 Eingeschlossene ökonomische Publikationen

Publikation von Lindholm et al.³⁵

Die Kosten-Effektivitäts-Analyse von Lindholm et al. gründet auf der ALPINE-Studie und vergleicht eine Candesartan-basierte Behandlung mit einer Hydrochlorothiazid-basierten auf Basis der Anzahl neu aufgetretener Diabetes mellitus-Fälle (Tabelle 40: Publikation von Lindholm et al.). Die Analyse berücksichtigt Kosten für die antihypertensiven Arzneimittel während des zwölfmonatigen Follow-up und die zu erwartenden lebenslangen direkten Kosten (Hospitalisierung, ambulante Versorgung, Arzneimittel) der Versorgung eines Diabetes mellitus, der während des Follow-up diagnostiziert wird. Es werden lebenslange Kosten betrachtet, da es sich bei Diabetes mellitus um eine chronische Erkrankung handelt. Die Kosten für die antihypertensive Behandlung sowie das Risiko für eine Diabetesentstehung nach dem Follow-up werden nicht berücksichtigt.

Die Analyse wird als Markov-Modell durchgeführt. Die Kohorte ist 55 Jahre alt (Durchschnittsalter der ALPINE-Studie). Das Modell wird für 45 Jahre bis zu einem maximalen Alter von 100 Jahren berechnet.

Die Kosten der antihypertensiven Arzneimitteltherapie werden anhand des zwölfmonatigen Behandlungsprofils der ALPINE-Studie berechnet. Es werden drei Sensitivitätsanalysen durchgeführt. Die erste und zweite basieren auf dem unteren und oberen Limit des 95 %-KI der absoluten Risikodifferenz für eine Diabetesneuentstehung. Die dritte modelliert das Risiko der Diabetesentstehung nach dem zwölfmonatigen Follow-up. Kosten werden mit einer Rate von 3 % pro Jahr diskontiert, wobei die Kosten für die antihypertensive Behandlung nicht diskontiert werden, da sie nur über einen Zeitraum von einem Jahr eingehen.

Die geschätzten Kosten pro Patient betragen in der Hydrochlorothiazid- 1.105 Amerikanische Dollar (USD) und 549 USD in der Candesartangruppe. Damit sind die Gesamtkosten 556 USD pro Patient geringer. Die Candesartan-basierte Behandlung reduziert nicht nur die Kosten, sondern vermeidet auch mehr Diabetes mellitus-Fälle. Damit dominiert sie die Hydrochlorothiazid-basierte Behandlungsstrategie.

Tabelle 40: Publikation von Lindholm et al.

Autor	Lindholm LH, Kartman B, Carlberg B, Persson M et al.
Titel	Cost implications of development of diabetes in the ALPINE study
Publikationsdatum	2006
Land	Schweden
Journal	Journal of Hypertension
Zeitraum	1 Jahr
Gesundheitsökonomischer Studientyp	Kosten-Effektivitäts-Analyse
Perspektive	Nicht genannt
Fallzahl	392
Zielgruppe	Hypertensive Männer unter der Behandlung mit Diuretika, BB, Angiotensin-II-Rezeptorblockern und KA
Alter	≥ 55 Jahre
Thema/Fragestellung	Präsentation einer Kosten-Effektivitäts-Analyse, die die Entstehung eines Diabetes mellitus unter Behandlung von Diuretika allein oder in Kombination mit BB im Vergleich zu ARB allein oder in Kombination mit KA in der Behandlung der Hypertonie berücksichtigt
Klinische Analyse	
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie
Arzneimittel	1 bis 4 Wochen: Placebo; danach entweder Candesartan 16 mg für 1 Jahr Wenn Ruhe-RR < 130/< 85 mmHg bei Patienten < 65 Jahre oder Candesartan 16 mg + Felodipin 2,5 bis 5 mg Wenn Ruhe-RR < 140/90 mmHg bei Patienten > 65 Jahre: oder HCT 25 mg für 1 Jahr Wenn Blutdruckbedingungen wie eben beschrieben, dann: HCT 25 mg + Atenolol 50 bis 100 mg

Tabelle 40: Publikation von Lindholm et al. – Fortsetzung

Interventionsgruppe	ARB: Candesartan															
Kontrollgruppe	Diuretika: HCT															
Klinische Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> • Senkung des Blutdrucks in normotensive Bereiche • Aufdeckung metabolischer Veränderungen: Nüchternblutzucker, Triglyceride und Cholesterol 															
Einschlusskriterien	Ruhe-RR: systolisch 140-179 mmHg, diastolisch 90-104 mmHg nach Placebo Behandlung und ohne Behandlung für mehr als 1 Monat															
Ausschlusskriterien	Diabetes mellitus															
Verblindung	Doppelblind															
Ergebnisse	<p>Nach 1 Jahr erleiden 18 Patienten der HCT- und 5 Patienten in der Candesartangruppe ein metabolisches Syndrom. Das metabolische Syndrom wird anhand folgender Kriterien diagnostiziert:</p> <p>Eine antihypertensive Therapie mit gering dosiertem Thiaziddiuretikum, die bei den meisten Patienten mit BB kombiniert werden, ist assoziiert mit einer Verschlechterung des Glukosestoffwechsels mit typischen Veränderungen der Lipidproteine. Im Gegensatz dazu steht die Behandlung mit ARB, häufig kombiniert mit KA.</p>															
Gesundheitsökonomische Analyse																
Primärer gesundheitsökonomischer Endpunkt	Vergleich der Kosten-Effektivität von Candesartan- und HCT-basierter Behandlung bei Hypertonie bezogen auf die Anzahl entstandener Diabetes mellitus-Fälle															
Direkte Kosten	<ul style="list-style-type: none"> • Kosten der Antihypertensiva für 1 Jahr • Lebenslange direkte medizinische Kosten für die Behandlung eines Diabetes mellitus (Hospitalisierung, ambulante Versorgung, Arzneimittel) 															
Indirekte Kosten	Nicht berechnet															
Diskontierung	Jährliche Kosten der Diabetesbehandlung: 3 %; Kosten der antihypertensiven Behandlung: keine Diskontierung.															
Statistische Analyse																
Sensitivitätsanalyse	Insgesamt 3: Die erste und zweite basiert auf dem unteren und oberen Limit des 95 %-KI der absoluten Risikodifferenz für eine Diabetesneuentstehung. Die dritte modelliert das Risiko der Diabetesentstehung nach dem 12-monatigen Follow-up.															
Ergebnisse	<p>Die ALPINE-Studie ergibt, dass Diabetes mellitus in der Candesartan- bei 1 Patienten und in der HCT-Gruppe bei 8 Patienten diagnostiziert wird.</p> <p>Schätzungen zufolge müssen 28 Patienten mit Candesartan anstelle von HCT behandelt werden, um 1 Fall eines entstandenen Diabetes mellitus zu vermeiden.</p> <p>In der Candesartangruppe erhalten 71 % der Patienten eine Kombinationstherapie mit Felodipin und in der HCT-Gruppe erhalten 84 % eine Kombinationstherapie mit Atenolol.</p> <p>Geschätzte Kosten (2004, in USD) der Population in der ALPINE-Studie:</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th>Kosten</th> <th>Candesartangruppe</th> <th>HCT-Gruppe</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Antihypertonika</td> <td>82.712 USD</td> <td>18.032 USD</td> </tr> <tr> <td>Diabetes (Kosten für lebenslange Behandlung nach Antihypertonika)</td> <td>24.892 USD</td> <td>198.548 USD</td> </tr> <tr> <td>Gesamtkosten (Antihyp. + Diabetesbehandlung)</td> <td>107.604 USD</td> <td>216.580 USD</td> </tr> <tr> <td>Kosten pro Patient</td> <td>549 USD</td> <td>1.105 USD</td> </tr> </tbody> </table> <ul style="list-style-type: none"> • Nach einer Sensitivitätsanalyse mit der Obergrenze des 95 %-KI für den absoluten Unterschied der Diabetesinzidenz betragen die gesamten Behandlungskosten für Diabetes (Lebenskosten) 1.614 USD weniger in der Candesartangruppe. • Mit der Untergrenze des KI ergeben sich für die Candesartangruppe 149 USD geringere lebenslange Kosten für Diabetes. Damit liegen die Gesamtkosten der Candesartan- 181 USD höher als die der HCT-Gruppe. • Wird nun die Gesamtkostendifferenz durch das absolute Risiko für Diabetes geteilt, konnten 30.000 USD pro vermiedenen Diabetesfall mit einer Candesartan-basierter Behandlung eingespart werden. 	Kosten	Candesartangruppe	HCT-Gruppe	Antihypertonika	82.712 USD	18.032 USD	Diabetes (Kosten für lebenslange Behandlung nach Antihypertonika)	24.892 USD	198.548 USD	Gesamtkosten (Antihyp. + Diabetesbehandlung)	107.604 USD	216.580 USD	Kosten pro Patient	549 USD	1.105 USD
Kosten	Candesartangruppe	HCT-Gruppe														
Antihypertonika	82.712 USD	18.032 USD														
Diabetes (Kosten für lebenslange Behandlung nach Antihypertonika)	24.892 USD	198.548 USD														
Gesamtkosten (Antihyp. + Diabetesbehandlung)	107.604 USD	216.580 USD														
Kosten pro Patient	549 USD	1.105 USD														

Tabelle 40: Publikation von Lindholm et al. – Fortsetzung

Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Bezogen auf Schweden → Übertragung auf andere Länder muss evtl. geleistet werden • Keine indirekten Kosten ermittelt • Mögliche zukünftige Einsparungen, die mit den Unterschieden metabolischer Störungen assoziiert sind, sind nicht berücksichtigt worden • Die Arzneimittelkosten in der Candesartangruppe sind relativ hoch, da Felodipin zum Zeitpunkt der Studie nicht generisch vorliegt. Dies könnte sich mittlerweile geändert haben.
Gesundheitsökonomischer Score	41/50

ALPINE = Antihypertensive Treatment and Lipid Profile in a North of Sweden Efficacy Evaluation (Studie). ARB = Angiotensin-Rezeptorblocker. BB = Betablocker. HCT = Hydrochlorothiazid. KA = Kalziumantagonist. KI = Konfidenzintervall. Ruhe-RR = Ruhe-Blutdruck. USD = Amerikanischer Dollar.

Publikation von Lindgren et al.

Die Kosten-Effektivitäts-Analyse von Lindgren et al. vergleicht die Kosten-Effektivität einer auf dem Kalziumantagonisten Amlodipin basierenden Strategie mit einer auf Betablockern basierenden Strategie in Großbritannien und Schweden (Tabelle 41: Tabellarische Zusammenfassung von Lindgren et al.). Die Analyse gründet auf der prospektiven, randomisierten kontrollierten ASCOT-BPLA-Studie. Die Studie randomisiert 19.257 Patienten, die entweder Amlodipin (5 bis 10 mg) und falls notwendig Perindopril (4 bis 8 mg) oder Atenolol (50 bis 100 mg) erhalten sowie falls notwendig Bendroflumethiazide (1,25 bis 2,5 mg) und Kalium. Patienten sind Männer und Frauen zwischen 40 und 79 Jahren, die eine behandelte oder unbehandelte Hypertonie mit drei oder mehr zusätzlichen Risikofaktoren haben. Ziel der Analyse ist, basierend auf den Studiendaten, die Langzeitkosten und -effekte mithilfe eines Markov-Modells zu bewerten. Die Autoren geben zwei Vorgehensweisen an: zum einen werden die vermiedenen Kosten und Effekte anhand der Studiendaten dargestellt, zum anderen werden potenzielle Nutzen durch Vermeidung bestimmter Ereignisse auf das Überleben und qualitätsadjustiertes Überleben über die Lebenszeit des Patienten geschätzt. Um diese Langzeitkosten und Effekte zu schätzen, wird ein Markov-Modell mit sechs Zuständen verwendet: Ereignisfrei, Diabetes, Myokardinfarkt, koronare Revascularisation, Schlaganfall und Tod. Für Großbritannien werden Kosten in Höhe von 18.965 Euro pro vermiedenes kardiovaskuläres Ereignis berechnet und 21.875 Euro, um ein qualitätsadjustiertes Lebensjahr (QALY) zu erzielen. Für Schweden betragen die Kosten 13.210 Euro und 16.856 Euro. Bei Vergleich mit den Schwellenwerten (Großbritannien: 29.000 Euro; Schweden: 11.000 bis 55.000 Euro) kann eine Amlodipin-basierte Strategie in der Behandlung der Hypertonie als kosteneffektiv angesehen werden.

Tabelle 41: Tabellarische Zusammenfassung von Lindgren et al.

Autor	Lindgren P, Buxton M, Kahan T, Poulter NR et al.
Titel	Economic evaluation of ASCOT-BPLA: antihypertensive treatment with an amlodipine-based regimen is cost-effective compared with an atenolol-based regimen
Publikationsdatum	2008
Land	Schweden
Journal	Heart
Zeitraum	5,5 Jahre
Gesundheitsökonomischer Studientyp	Kosten-Effektivitäts-Analyse
Perspektive	Öffentliches Gesundheitswesen Schweden und Großbritannien
Fallzahl	19.257 Patienten
Zielgruppe	Unbehandelte Hypertonie
Alter	40 bis 79 Jahre
Thema/Fragestellung	Ist eine Amlodipin-basierte Therapie kosteneffektiver als eine Atenolol-basierte?
Klinische Analyse	
Studientyp	Randomisierte kontrollierte Studie
Arzneimittel	Kalziumantagonisten (ACE-Hemmer), BB (Thiaziddiuretika)
Interventionsgruppe	Amlodipin: 5 bis 10 mg, wenn nötig Perindopril: 4 bis 8 mg

Tabelle 41: Tabellarische Zusammenfassung von Lindgren et al. – Fortsetzung

Kontrollgruppe	Atenolol: 50 bis 100 mg, wenn nötig Bendroflumethiazide: 1,25 bis 2,5 mg																																																																			
Klinische Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität • Myokardinfarkt, tödliche koronare Herzkrankheit • Tödliche und nichttödliche Schlaganfälle 																																																																			
Klinische Endpunkte	<ul style="list-style-type: none"> • Kardiovaskuläre Ereignisse und Prozeduren • Diabetesinzidenz 																																																																			
Einschlusskriterien	<ul style="list-style-type: none"> • Männer und Frauen mit unbehandelter Hypertonie (≥ 160 mmHg/≥ 100 mmHg) • Behandelte Hypertonie (≥ 140 mmHg/≥ 90 mmHg) • Mindestens 3 weitere Risikofaktoren 																																																																			
Ausschlusskriterien	Nicht genannt																																																																			
Verblindung	Nicht genannt																																																																			
Ergebnisse	Signifikant bessere Ergebnisse für die Amlopin-basierte Therapie: <ul style="list-style-type: none"> • Gesamtmortalität: HR = 0,89 (95 %-KI: 0,81-0,99) • Myokardinfarkt: HR = 0,90 (95 %-KI: 0,79-1,02) • Tödliche und nichttödliche Schlaganfälle: HR = 0,77 (95 %-KI: 0,66-0,89) • Kardiovaskuläre Ereignisse und Prozeduren: HR = 0,84 (95 %-KI: 0,78-0,90) • Diabetesinzidenz: HR = 0,70 (95 %-KI: 0,63-0,78) 																																																																			
Gesundheitsökonomie																																																																				
Primärer gesundheitsökonomischer Endpunkt	<ul style="list-style-type: none"> • Kosten pro vermiedenem kardiovaskulärem Ereignis oder Prozedur • Kosten pro QALY 																																																																			
Direkte Kosten	Arzneimittel, Hospitalisierung, begleitende Arzneimittel																																																																			
Indirekte Kosten	Für Schweden berechnet																																																																			
Diskontierung	Großbritannien: 3,5 %; Schweden: 3,0 %																																																																			
Statistische Analyse	Markov-Modell mit 6 Zuständen: Ereignisfrei, Diabetes, Myokardinfarkt, koronare Revaskularisation, Schlaganfall und Tod																																																																			
Sensitivitätsanalyse	Probabilistische Sensitivitätsanalyse																																																																			
Ergebnisse	<p>In Großbritannien betragen die Kosten um ein kardiovaskuläres Ereignis oder eine Prozedur zu vermeiden 18.965 Euro und die Kosten/QALY 21.875 Euro. Für Schweden betragen sie 13.210 Euro und 16.856 Euro. In den Kosten pro vermiedenes Ereignis sind ebenfalls Kosten des Diabetes enthalten. Sie werden nicht näher aufgeschlüsselt. Kosten wurden anhand der Daten von der Studie berechnet. Die lebenslangen Kosten und die inkrementelle Kosten-Effektivität pro Patient werden modelliert.</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2"></th> <th colspan="2">Großbritannien</th> <th colspan="2">Schweden</th> </tr> <tr> <th>Amlodipine</th> <th>Atenolol</th> <th>Amlodipine</th> <th>Atenolol</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Kosten</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Arzneimittel</td> <td>3.107</td> <td>1.069</td> <td>4.470</td> <td>2.480</td> </tr> <tr> <td>Ereigniskosten</td> <td>2.268</td> <td>2.471</td> <td>3.117</td> <td>3.361</td> </tr> <tr> <td>Indirekte Kosten</td> <td>-</td> <td>-</td> <td>215</td> <td>278</td> </tr> <tr> <td>Gesamtkosten</td> <td>5.376</td> <td>3.540</td> <td>7.802</td> <td>6.119</td> </tr> <tr> <td>Ergebnisse</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Lebenserwartung</td> <td>11,69</td> <td>11,59</td> <td>12,49</td> <td>12,37</td> </tr> <tr> <td>Qualitätsadjustiertes Überleben</td> <td>8,84</td> <td>8,76</td> <td>9,82</td> <td>9,72</td> </tr> <tr> <td>Inkrementelle Kosten-Effektivität</td> <td></td> <td></td> <td></td> <td></td> </tr> <tr> <td>Kosten/LYG</td> <td>17.857</td> <td></td> <td>14.022</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Kosten/QALY</td> <td>21.875</td> <td></td> <td>16.856</td> <td></td> </tr> </tbody> </table> <p>Die Unterschiede im Überleben und qualitätsadjustiertem Überleben basieren auf verschiedenen Diskontierungsraten. Dies hat auch Einfluss auf die gesamten Kosten. Der Einschluss indirekter Kosten für Schweden hat geringere Auswirkungen, da das durchschnittliche Alter in der Studie 63 Jahre beträgt. Annahmen werden durch Sensitivitätsanalysen getestet. Faktoren wie das durchschnittliche Alter, Änderungen der Kosten, die durch Ereignisse oder Prozeduren entstehen, haben begrenzten Einfluss auf die Ergebnisse. Der Preis von Enalapril oder Ramipril wird verwendet, um stellvertretend den Preis des in Schweden nicht zugelassenen Perindopril darzustellen. Dies führt zu einem geringeren Kosten-Effektivitäts-Verhältnis (5.964 Euro und 3.606 Euro pro QALY). Die Einführung des generischen Amlodipin hat großen Einfluss auf die Ergebnisse.</p>					Großbritannien		Schweden		Amlodipine	Atenolol	Amlodipine	Atenolol	Kosten					Arzneimittel	3.107	1.069	4.470	2.480	Ereigniskosten	2.268	2.471	3.117	3.361	Indirekte Kosten	-	-	215	278	Gesamtkosten	5.376	3.540	7.802	6.119	Ergebnisse					Lebenserwartung	11,69	11,59	12,49	12,37	Qualitätsadjustiertes Überleben	8,84	8,76	9,82	9,72	Inkrementelle Kosten-Effektivität					Kosten/LYG	17.857		14.022		Kosten/QALY	21.875		16.856	
	Großbritannien		Schweden																																																																	
	Amlodipine	Atenolol	Amlodipine	Atenolol																																																																
Kosten																																																																				
Arzneimittel	3.107	1.069	4.470	2.480																																																																
Ereigniskosten	2.268	2.471	3.117	3.361																																																																
Indirekte Kosten	-	-	215	278																																																																
Gesamtkosten	5.376	3.540	7.802	6.119																																																																
Ergebnisse																																																																				
Lebenserwartung	11,69	11,59	12,49	12,37																																																																
Qualitätsadjustiertes Überleben	8,84	8,76	9,82	9,72																																																																
Inkrementelle Kosten-Effektivität																																																																				
Kosten/LYG	17.857		14.022																																																																	
Kosten/QALY	21.875		16.856																																																																	

Tabelle 41: Tabellarische Zusammenfassung von Lindgren et al. – Fortsetzung

Limitationen	<ul style="list-style-type: none"> • Obwohl das Modell die Diabetesentstehung berücksichtigt, sind Kosten, die mit mikrovaskulären Komplikationen zusammenhängen nicht eingeschlossen worden, da sie wahrscheinlich erst nach Studienende aufgetreten sind • Ebenso wird Diabetes mit einer höheren nichtkardiovaskulären Mortalität assoziiert, die nicht berücksichtigt wird. • Der Ausschluss der zusätzlichen Diabeteskosten hat nur geringen Einfluss auf die Ergebnisse (Anstieg des inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Verhältnisses von 100 Euro), wenn Kosten für mikrovaskuläre Komplikationen aus der CODE-2-Studie berücksichtigt werden.
Gesundheitsökonomischer Score	39/53

ACE = Angiotensin-Umwandlungsenzym. ACOT-BPLA = The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure (Studie). BB = Betablocker. CODE-2 = Cost of Diabetes in Europe Type II (Studie). HR = Hazard ratio. KI = Konfidenzintervall. LYG = Life years gained. n. b. = Nicht berechnet. QALY = Qualitätsadjustiertes Lebensjahr (Quality adjusted life year).

5.2.2.1 Nicht-berücksichtigte Literatur – ökonomischer Teil

Von den 96 nach Erstselektion verbliebenen ökonomischen Texten, sind insgesamt 35 doppelt vorhanden, 49 werden ausgeschlossen, weil keine ökonomische Studie vorliegt bzw. die Publikationen nicht beschafft werden können. Insgesamt werden nur zwei Publikationen eingeschlossen, darunter eine Publikation, die über die Handsuche identifiziert wird (ausgeschlossene Studien mit Ausschlussgrund, siehe Anhang 9.5.2 Ökonomie).

5.2.3 Eingeschlossene ethische, soziale und juristische Publikationen

Es werden in der systematischen Literatur- sowie in der Handrecherche keine Publikationen zu ethischen, sozialen und juristischen Aspekten identifiziert. Zu ethischen und sozialen und juristischen Aspekten kann nur eine Diskussion in Kapitel 6 angeregt werden.

6 Beantwortung der Forschungsfragen mit Diskussion

6.1 Klinische Fragestellungen

Der vorliegende Bericht untersucht auf Basis einer systematischen Literaturrecherche die Entstehung eines Diabetes mellitus unter antihypertensiver Behandlung. Der Schwerpunkt liegt auf der Identifikation der Wirkstoffgruppen, die eine Entwicklung bzw. Manifestation eines Typ-2-Diabetes mellitus fördern. Insgesamt ist die Evidenzlage gut. Es liegen 34 Publikationen für die Beurteilung vor, davon neun systematische Reviews/Metaanalysen, die die im letzten Jahrzehnt veröffentlichten RCT hinsichtlich der Diabetesentstehung zusammenfassen.

Da die Metaanalyse von RCT dem höchsten Evidenzlevel entspricht, werden an dieser Stelle die Ergebnisse sowie jeweiligen Limitationen der Studien zusammengefasst und hinsichtlich der Fragestellungen diskutiert.

Welche Wirkstoffgruppen zur Behandlung der Hypertonie fördern die Entwicklung bzw. Manifestation eines Typ-2-Diabetes mellitus?

Die Metaanalyse von Bangalore et al.⁶ untersucht anhand zwölf identifizierter RCT die Rolle von Beta-blockern bei der Diabetesentstehung von Hypertonikern. Das Ergebnis dieser Analyse ist, dass bei Behandlung mit Betablockern das RR mit 44 % höher ist im Vergleich zu Placebo. Ein höheres Risiko kann für die Gruppe der über 60-Jährigen (RR: 1,22; 95 %-KI: 1,10-1,35), für Patienten mit hoher Nüchtern glukosekonzentration zu Beginn der Behandlung (OR: 1,01; 95 %-KI: 1,0-1,02), Patienten mit einem hohen BMI (OR: 1,17; 95 %-KI: 1,01-1,33) sowie bei Patienten, deren systolische Blutdruckdifferenz zu Beginn und am Ende der Studie größer ist als bei anderen Patienten, gezeigt werden.

Eine zweite Metaanalyse von Elliot et al.¹⁵ untersucht anhand von 22 RCT (AASK, ALLHAT, ALPINE, ANBP-2, ASCOT-BPLA, CAPPP, CHARM, DREAM, EWPHE, FEVER, HAPPHY, HOPE, INSIGHT, INVEST, LIFE, MRC-E, NORDIL, PEACE, SCOPE, SHEP, STOP-2, VALUE) die Auswirkungen verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen auf die Diabetesentstehung. Der Zusammenhang zwischen Antihypertensivum und der Inzidenz eines neu aufgetretenen Diabetes mellitus ist am höchsten für Diuretika, Betablocker, Placebo, Kalziumantagonisten in angegebener Reihenfolge und am geringsten für ARB und ACE-Hemmer. Diese Ergebnisse bestätigt auch der systematische Review von Pepine et al.⁴⁴, der teilweise die gleichen Studien untersucht. In der placebokontrollierten Studie von Kostis et al. wird berichtet, dass im aktivkontrollierten Studienarm (Diuretika und Betablocker) die Diabetesinzidenz größer als in der Placebogruppe ist.

Beim Vergleich von Kalziumantagonisten mit Betablockern und/oder Diuretika kommt die Metaanalyse von Kuti et al.³⁰ zu dem Ergebnis, dass unter der Behandlung mit Kalziumantagonisten weniger neue Diabetes mellitus-Fälle entstehen als unter Therapie mit Betablockern und/oder Thiaziddiuretika. Bei dem alleinigen Vergleich der Kalziumantagonisten mit Thiaziddiuretika verstärkte sich der Unterschied nochmals. Ein Unterschied zwischen dihydropyridinen und nichtdihydropyridinen Kalziumantagonisten kann nicht festgestellt werden. Eine Kombination von Betablockern und Thiaziddiuretika führt in der Metaanalyse von Mason et al.³⁹, die anhand von sieben RCT (ALLHAT, CAPPP, INSIGHT, INVEST, LIFE, NORDIL, STOP-2) durchgeführt wird, zu einer signifikant höheren Diabetesinzidenz. Das RR für neuere Substanzen (ARB, ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten) im Vergleich zu Betablockern und Diuretika beträgt 0,81 (95 %-KI: 0,77-0,86).

Die Metaanalysen von Abuissa et al.¹ und Gillespie et al.¹⁶ untersuchen die Rolle von ACE-Hemmern und ARB in der Prävention eines Typ-2-Diabetes mellitus. Beide Analysen kommen zu dem Ergebnis, dass ACE-Hemmer und ARB zu einer Risikoreduktion in der Diabetesentstehung unter antihypertensiver Behandlung führen. Die Reduktion reicht dabei von 21 bis 27 %.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die Wirkstoffgruppe der Diuretika und Betablocker die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes mellitus fördern. Die Kalziumantagonisten nehmen eine eher neutrale Rolle ein. ACE-Hemmer und ARB-Hemmer zeigen eine eher präventive Wirkung bezüglich einer Diabetesentstehung: Dies wird durch den Vergleich mit Placebo sehr deutlich.

Die Metaanalysen beruhen auf RCT, bei denen einige Limitationen zu beachten sind. Die CAPPP-, STOP-2- und ANBP-2-Studie verwenden ein kontrolliertes, jedoch nichtverblindetes Design. Häufig unterscheiden sich die Studien hinsichtlich der Definition des Diabetes. Eine Einteilung in manifesten Diabetes mellitus, gestörte Nüchtern glukose und Glukosetoleranz werden in den Studien nicht vorgenommen. Die Ergebnisse der einzelnen Studien beruhen auf sehr unterschiedlichen Beobachtungsdauern und die wenigsten Studien definieren die Inzidenz der Diabetesentstehung als Endpunkt. In den unterschiedlichen Zeiträumen der verschiedenen Studien werden unterschiedliche Definitionen des Diabetes mellitus angewendet. 1999 werden die WHO-Kriterien zur Diabetesdiagnose von 7,8 mmol/l auf 7,0 mmol/l herabgesetzt. Studien, deren Ergebnisse vor diesem Zeitpunkt veröffentlicht wurden, verwenden damit das alte Kriterium. Somit ist es möglich, dass die Anzahl der Diabetesfälle in diesen Publikationen unterschätzt wird. Eine weitere Limitation besteht darin, dass häufig ältere Patienten und Patienten mit einem hohen kardiovaskulären Risiko in den Studien eingeschlossen werden. Damit sind jüngere Personen mit geringem kardiovaskulären Risiko unterrepräsentiert und es gibt keine bzw. wenige Informationen über den Nutzen der einzelnen Therapieoptionen in einer breiter gefassten Hypertoniepopulation.

Die identifizierten Studien lassen eine Unterscheidung der Diabetesentstehungen innerhalb der einzelnen Wirkstoffgruppen nicht zu. So wird Chlorthalidon mit einem leicht höheren Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus assoziiert als andere Diuretika. Bei der Interpretation der Studienergebnisse müssen zudem auch Compliance und unterschiedliche Dosierungen in den einzelnen Wirkstoffgruppen berücksichtigt werden. Dies ist besonders entscheidend für die Wirkstoffgruppe der Diuretika, da besonders bei Thiaziddiuretika der Einfluss auf Kalium- und Glukosewerte maßgeblich von der Dosierung abhängt. Ein weiterer, zu berücksichtigender Faktor ist, dass einige Studien die Diabetesentstehung nicht nach prognostischen Faktoren wie Alter, Geschlecht, ethnische Zugehörigkeit oder BMI stratifizieren. Es werden Patienten mit unterschiedlichen Risikoprofilen eingeschlossen. So ist bei einer Hochrisikogruppe (z. B. Patienten mit Hypertonie und anderen kardiovaskulären Risikofaktoren) die Wahrscheinlichkeit einen Diabetes mellitus zu entwickeln höher. In Studien, die keine Risikoadjustierung vorgenommen haben bzw. diese nicht beschreiben, kann nicht ausgeschlossen werden, dass eine Beeinflussung der Insulinempfindlichkeit den verschiedenen Wirkstoffgruppen oder den hypertonie-spezifischen Insulinstörungen zuzuordnen ist.

Wie unterscheiden sich die Wirkstoffe/Wirkstoffgruppen zur Behandlung der Hypertonie hinsichtlich ihrer diabetogenen bzw. nichtdiabetogenen Wirkung?

In der systematischen Recherche wird eine Publikation von Zillich et al.⁶¹ identifiziert, die den Mechanismus bei Thiaziddiuretika untersucht, der für die erhöhte Diabetesinzidenz in dieser Wirkstoffgruppe verantwortlich ist. Da der Mechanismus noch nicht vollständig untersucht ist, führen die Autoren eine systematische Literaturrecherche durch, um Studien zu identifizieren, die über metabolische Effekte von Thiaziddiuretika auf Kalium und Glukose berichten. Insgesamt 59 Studien mit unterschiedlicher Patientenanzahl, Dauer, eingesetzten Typen von Thiaziddiuretika und unterschiedlichen Dosierungen werden identifiziert. In diesen Studien zeigt sich, dass eine durch Thiaziddiuretika induzierte Hypokalämie mit einem Anstieg der Glukose assoziiert ist. Die Studien liefern jedoch keinen Hinweis auf einen Kausalzusammenhang. In den einzelnen Studien werden Kalium- und Glukosewerte unterschiedlich ermittelt, was durchaus die Ergebnisse beeinflussen kann. Zudem gab es nur unzureichende Informationen über die Behandlung. Wird Kalium zusätzlich unter Thiaziddiuretikatherapie gegeben, so hat dieses Auswirkungen auf die Glukosewerte. Auch variieren die Dosierungen in den Studien, was Auswirkungen sowohl auf die Kalium- als auch auf die Glukosewerte hat. Wird die durch Thiaziddiuretika induzierte Hypokalämie behandelt, könnte die Glukoseintoleranz eventuell umgekehrt und somit die spätere Entwicklung eines Diabetes mellitus vermieden werden. Dieses Konzept wird von den Ergebnissen der STOP-2-Studie bestätigt. Patienten, die mit Thiaziddiuretika und zusätzlich mit Kalium behandelt werden, weisen keine Änderungen der Kalium- oder Glukosewerte auf¹⁷. Bisher hat keine der prospektiven Studien die Entwicklung eines Diabetes mellitus als eine Folgefunktion von Kaliumwerten untersucht. Die nichtdiabetogenen Effekte von ACE-Hemmern und ARB sind nicht genau geklärt. So wird bei ACE-Hemmern vermutet, dass sie die Insulinsensitivität erhöhen und damit das Risiko für die Entwicklung eines Diabetes verhindern bzw. reduzieren. So zeigen die Ergebnisse von Pollare et al.⁴⁶, dass der ACE-Hemmer Captopril die Insulinsensitivität um 11 % erhöht. Allerdings

hat Captopril keinen Einfluss auf die basale Insulinkonzentration gezeigt, sondern mindert die späte Insulinantwort auf Glukose und erhöht den frühen Insulingipfel nach zwei bis sechs Minuten. In der 2006 veröffentlichten DREAM-Studie⁸ wird untersucht, ob der ACE-Hemmer Ramipril die Entwicklung eines Typ-2-Diabetes mellitus bei Patienten mit eingeschränkter Glukosetoleranz verzögern oder vorbeugen kann. Die Autoren kommen zu dem Ergebnis, dass nach dreijähriger Beobachtungszeit keine signifikante Reduktion der Diabetesentstehungen erzielt werden kann, allerdings aber eine rückläufige Entwicklung zur Normoglykämie. Knapp die Hälfte der Patienten in dieser Studie sind Hypertoniker und ein Drittel leidet an Hyperlipidämie. Neben der Studienmedikation werden unterschiedliche Antihypertensiva, Lipidsenker und Antidiabetika verabreicht, so dass der Einfluss der verschiedenen Arzneimittel auf den Stoffwechsel schwer zu beurteilen ist. Möglicherweise ist auch die Verlaufszeit von drei Jahren zu kurz und die Anzahl der Patienten (5.269 Patienten) zu gering, um eine Reduktion in dieser Patientengruppe aufzeigen zu können.

Mit welcher Inzidenz tritt der behandlungsinduzierte Typ-2-Diabetes mellitus auf?

Die Inzidenz des behandlungsinduzierten Typ-2-Diabetes mellitus hängt von der Wirkstoffgruppe und Studie ab. Eine Zusammenfassung stellt die Metaanalyse von Mason et al.³⁹ vor. Für die Wirkstoffgruppe der Kalziumantagonisten variiert die Inzidenz je nach Studie zwischen 0,9 % und 2,0 % pro Jahr, für ACE-Hemmer beträgt die Diabetesinzidenz 1,0 %, 1,1 % und 1,7 % pro Jahr. Die Anzahl der Neuerkrankungen bei Thiaziddiuretika und Betablockern wird in einigen Studien gemeinsam angegeben. Sie reicht von einer jährlichen Inzidenz von 1,0 % über 1,1 % und 1,2 %. Werden nur Thiaziddiuretika betrachtet, so beträgt sie 2,4 % und bei Betablockern 1,7 % oder 3,0 %. Die Inzidenz pro Wirkstoffgruppe schwankt, da in einigen Studien auch weitere Antihypertensiva kombiniert werden und damit keine Monotherapie betrachtet wird. Insofern lassen sich die jährlichen Inzidenzen nur beschränkt auf eine Wirkstoffgruppe beziehen. Der Anteil der Diabetesneuerkrankungen über alle Studien, unabhängig von der Wirkstoffgruppe, liegt bei 7,4 % bzw. einer jährlichen Neuentstehungsrate von 1,7 %.

Wie wird ein unter antihypertensiver Therapie entstandener Typ-2-Diabetes mellitus klinisch bewertet?

Es ist möglich, dass ein durch Antihypertensiva induzierter Diabetes mellitus nach Absetzen oder nach Wechsel der Wirkstoffgruppe reversibel ist. So zeigen die Ergebnisse der STAR-LET-Studie⁵, dass bei Patienten, die von einer Kombination von ARB und Thiaziddiuretikum auf eine Kombination ohne Thiaziddiuretikum wechseln, dass eine Diabetesentstehung umkehrbar ist. Allerdings ist die Fallzahl in dieser Studie bzw. Gruppe sehr gering und die Verlaufszeit von einem Jahr sehr kurz. In der SHEP-Studie²⁸ wird die Langzeitwirkung einer Diuretikatherapie auf tödliche Ereignisse bei Patienten mit isolierter systolischer Hypertonie mit und ohne Diabetes mellitus untersucht. Studienteilnehmer, die zu Beginn der Studie einen Diabetes haben, haben eine signifikant höhere Mortalitätsrate als Patienten, die keinen haben. Teilnehmer, die während der Studie einen Diabetes mellitus entwickeln, haben ebenfalls höhere Mortalitätsraten als Teilnehmer, die keinen entwickeln. Dieser Effekt ist bei Patienten, bei denen unter Diuretikatherapie ein Diabetes entsteht, statistisch nicht signifikant. Insgesamt ist die Sterblichkeit aufgrund eines kardiovaskulären Ereignisses größer bei Patienten mit Diabetes mellitus als ohne. Ein signifikanter Anstieg des kardiovaskulären Sterblichkeitsrisikos wird bei Teilnehmern, die unter antihypertensiver Behandlung einen Diabetes mellitus entwickeln, nicht beobachtet. Bei ausschließlicher Betrachtung der kardiovaskulären Sterblichkeit unter Therapie mit Chlorthalidon im Vergleich zu Placebo, zeigt sich bei Patienten mit Diabetes zu Beginn oder ein während des Verlaufs entstandener Diabetes eine geringere Rate. Diese Ergebnisse entstammen einer Post-hoc-Analyse und der Vitalstatus sowie Todesursachen sind aus einer administrativen Datenbank zusammengetragen. Zudem sind Ergebnisse nicht unbedingt auf Patienten mit primärer Hypertonie übertragbar. In einer quasi-experimentellen Studie (Evidenzlevel IIb) kommen die Autoren zu dem Ergebnis, dass eine Diabetesentstehung unter antihypertensiver Therapie zu einer signifikanten Erhöhung des Schlaganfall-, Myokardinfarkt und Mortalitätsrisikos führt². Allerdings werden hier nur Patienten mit Diabetesentstehung unter antihypertensiver Therapie mit normotensiven Teilnehmern verglichen, so dass keine Aussage darüber getroffen werden kann, ob das Risiko für einen durch Antihypertensiva induzierten Diabetes mellitus höher ist als für Patienten, die schon einen haben und dann mit einer Hypertoniebehandlung starten.

Welche Faktoren begünstigen die Entstehung eines Typ-2-Diabetes mellitus unter antihypertensiver Therapie bzw. welche Faktoren verstärken die diabetogene Wirkung der Antihypertensiva?

Es ist gesichert, dass eine Reduktion der Insulinsensitivität für die Entwicklung eines Diabetes mellitus verantwortlich ist. Diabetes tritt häufig in insulinresistenten Zuständen wie Fettleibigkeit, Hypertonie, Herzinsuffizienz und metabolischem Syndrom auf. Insgesamt drei in diesem Bericht identifizierte Publikationen geben Auskünfte über Faktoren, die die Entwicklung unter antihypertensiver Therapie begünstigen. Folgende Charakteristika, die mit einem Risiko einer Diabetesentwicklung assoziiert sind, werden unter anderem in der INVEST-Studie¹¹ genannt: lateinamerikanische Ethnizität, Afroamerikaner, linksventrikuläre Hypertrophie, Schlaganfall, transitorisch ischämische Attacke (TIA), Zustand nach koronarer Revaskularisation, Hypercholesterämie, hoher BMI und hoher systolischer Blutdruck. In der LIFE-Studie ermitteln Lindholm et al.³³ mithilfe eines multivariaten Modells Faktoren, die die Entwicklung eines Diabetes mellitus unter antihypertensiver Therapie besser vorher sagen können. Die identifizierten Faktoren sind: Serumglukose, BMI, HDL-Cholesterol und systolischer Blutdruck. Einer der entscheidendsten Einflüsse ist die Serumglukose. Ein Anstieg um 1 mmol/l führt zu einer 60-prozentig höheren Wahrscheinlichkeit einen Diabetes mellitus zu entwickeln. Pro 1 kg/m² steigt das Diabetesrisiko um 8 %. Ein Anstieg von 10 mmHg des systolischen Blutdrucks ist mit einem Risikoanstieg von 18 % assoziiert. Zusätzlich werden auch hohe Triglycerid- und niedrige Kaliumwerte mit einem Anstieg des Diabetesrisikos in Verbindung gebracht⁵⁰.

Die Beantwortung der ersten klinischen Forschungsfrage ist durch einen hohen Evidenzlevel belegt. Dennoch zeigen die Studien eine Heterogenität im Bezug auf die Einschlusskriterien, die primären Endpunkte und die Studiendauer. Zudem ist keine der eingeschlossenen Studien in Deutschland durchgeführt worden. Das erschwert die Übertragbarkeit der Ergebnisse. Ein Großteil der Studien stammt aus den USA und die Ergebnisse sind nicht nach ethnischer Zugehörigkeit stratifiziert. Ebenso scheinen die Studien, die über die Auswirkungen zu Chlorthalidon berichten und damit die Empfehlungen, die sich hierauf beziehen, auf Deutschland nicht übertragbar zu sein, da Chlorthalidon hier kaum verordnet wird.

Die Ergebnisse zur Beantwortung der Forschungsfragen beruhen auf einer umfassenden Literaturrecherche. Für die Literaturrecherche sind breit angelegte Suchbegriffe verwendet worden. Alle Studien sind von zwei Wissenschaftlern unabhängig voneinander nach Ein- und Ausschlusskriterien geprüft. Trotz umfassender und breit angelegter Recherche, ist es aber nicht auszuschließen, dass einige relevante Publikationen nicht identifiziert sind. Dies wird deutlich, da ein Großteil der Veröffentlichungen über die Handrecherche gefunden ist. Das liegt daran, dass in vielen Studien die Entstehung eines Diabetes mellitus unter antihypertensiver Therapie kein Hauptzielparameter ist oder sogar nur als unerwünschtes Ereignis berichtet wird. Obwohl nach Literatur, die zwischen 1966 bis zum Recherchetag (14.10.2008) publiziert ist, gesucht wird, sind einige Datenbanken erst ab 2000 geöffnet. In der systematischen Recherche wird nach den für die Behandlung der Hypertonie üblichen Wirkstoffgruppen gesucht. Die neue Wirkstoffgruppe der Reninhemmer (Aliskiren) ist dabei nicht berücksichtigt. Über eine zusätzliche Handrecherche ist keine Studie zu dieser Wirkstoffgruppe entdeckt worden, die Ergebnisse über einen neu aufgetretenen Diabetes mellitus berichten. Des Weiteren ist die Literaturrecherche auf englische und deutsche Publikationen beschränkt.

6.2 Ökonomische Fragestellungen

Die für den ökonomischen Bereich identifizierten und einbezogenen Publikationen reichen nicht aus, um zu allen Fragestellungen eine Antwort zu geben.

Folgende Fragestellungen lassen sich beantworten. Die beiden Publikationen und ihre Limitationen werden noch einmal kurz dargestellt.

Sind nichtdiabetogene Medikamente in der Behandlung der Hypertonie kosteneffektiv?

In der Publikation von Lindgren et al. werden die Kosten pro vermiedenes kardiovaskuläres Ereignis oder Prozedur sowie Kosten für ein QALY innerhalb der sechsjährigen Behandlung mit einer Amlodipin-basierten Behandlungsstrategie im Vergleich zu einer Atenolol-basierten dargestellt. In den kardiovaskulären Ereignissen ist auch Diabetes mellitus bzw. die Neuentstehung eines Diabetes mellitus einge-

flossen. In den Ergebnissen werden die Kosten jedoch als Ereignis oder Prozedur zusammengefasst, so dass hier davon ausgegangen werden muss, dass sich die vermiedenen Kosten auch auf den Diabetes mellitus beziehen. In Großbritannien und Schweden können jeweils Kosteneinsparungen in Höhe von 18.965 Euro und 13.210 Euro pro vermiedenem Ereignis oder Prozedur für die Behandlung mit dem Kalziumantagonisten Amlodipin gezeigt werden, so dass diese Therapie als kosteneffektiv angesehen werden kann.

Das Kosten-Effektivitäts-Verhältnis scheint hier teilweise überschätzt zu sein: Obwohl die Diabetesentstehung in dem Modell berücksichtigt ist, werden Kosten mikrovaskulärer Komplikationen des Diabetes mellitus nicht beachtet, da sie nach Studienende noch nicht aufgetreten sind. Der Ausschluss der Diabeteskosten hatte allerdings nur einen geringen Einfluss auf das Modell, in dem es zu einem Anstieg des inkrementellen Kosten-Effektivitäts-Verhältnisses (ICER) in Höhe von 100 Euro führt. Daher sind Kosten der CODE-2-Studie²⁵ in das schwedische Modell eingepflegt, was zu einem ICER von 16.450 Euro führt. Dieses mag jedoch auch noch unterschätzt sein, da in den CODE-2-Studien der höchste Kostenanstieg bei Patienten mit mikro- und makrovaskulären Komplikationen zu verzeichnen ist.

Sind nichtdiabetogene Medikamente in der Behandlung der Hypertonie langfristig kosteneffektiv?

Diese Fragestellung lässt sich mit der Publikation von Lindholm et al.³⁵ beantworten, die am ehesten methodische und thematische Ansätze aufzeigt, um im Rahmen dieses Berichts eine langfristige Kosten-Effektivität von Antihypertensiva zeigen zu können. Hier werden die Ergebnisse der ALPINE-Studie verwendet, um eine Kosten-Effektivitäts-Analyse basierend auf der Diabetesinzidenz in dieser Studie durchzuführen. Die ALPINE-Studie untersucht die langfristigen metabolischen Effekte von günstigen Diuretika allein oder in Kombination mit Betablockern mit den „neueren“, aber teureren Antihypertensiva der Wirkstoffgruppe der Angiotensin-Rezeptorantagonisten allein oder in Kombination mit einem Kalziumantagonisten. Während der Studie entwickeln acht Patienten in der Diuretikagruppe einen Diabetes mellitus und ein Patient in der Candesartan-basierten Gruppe. Dies bedeutet, dass 28 Patienten mit Candesartan in einem Jahr behandelt werden müssen, um einen Fall eines neuen Diabetes mellitus zu vermeiden.

Die Kosten-Effektivitäts-Analyse schließt die Kosten der antihypertensiven Behandlung während der Studie (zwölf Monate) und die lebenslangen Kosten für die Behandlung eines Diabetes mellitus für Patienten mit einer während der Studie diagnostizierten Diabetesentstehung ein. In der Analyse führt die Behandlung mit dem ARB Candesartan zu Einsparungen der Gesamtkosten, wobei die Kosten der antihypertensiven Behandlung durch die reduzierten lebenslangen Kosten für Diabetes mellitus in dieser Gruppe mehr als ausgeglichen werden. In den Sensitivitätsanalysen zeigt sich, dass eine auf Candesartan-basierte Strategie zu deutlichen Einsparungen der Gesamtkosten führt und zu inkrementellen Kosten von 30.000 USD pro vermiedenem Diabetes mellitus.

Die Autoren geben an, die lebenslangen Kosten für Diabetes berechnet zu haben, da es sich um eine chronische Erkrankung handelt, jedoch ist hier zu bedenken, dass auch die Hypertoniebehandlung in vielen Fällen eine lebenslange Behandlung mit sich zieht. Demnach sind die Arzneimittelkosten in dieser Analyse unterschätzt, so dass die Kosten pro vermiedenen Diabetesfall geringer sein dürften. Die fehlende Berücksichtigung der indirekten Kosten (Produktivitätsverlust oder frühzeitige Berentung durch Diabetes mellitus) hätte die Kosteneinsparungen zugunsten der Candesartangruppe erhöht, was wiederum die Kosten pro vermiedenen Diabetesfall reduzieren würde. Des Weiteren sind nicht zukünftige Ausgaben bzw. Einsparungen berücksichtigt, die durch die Differenz der Stoffwechselstörung zwischen den beiden Gruppen hervorgerufen werden.

Einige Limitationen sind hier des Weiteren zu beachten. Es ist nicht eindeutig geklärt, ob ein Diabetes mellitus, der durch Antihypertensiva verursacht ist, das gleiche Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse birgt, wie ein natürlich entstandener Diabetes mellitus. Da es ungefähr zehn Jahre braucht bis kardiovaskuläre Erkrankungen bei Diabetikern auftreten, sind diese in den meisten Hypertoniestudien nicht enthalten bzw. nicht in der Lage diese Frage zu beantworten. Dementsprechend sind Kosten für kardiovaskuläre Ereignisse hier nicht berücksichtigt. Ebenso ist in der vorliegenden Analyse davon ausgegangen worden, dass ein durch Antihypertensiva induzierter Diabetes mellitus nicht reversibel

ist und damit die Kosten für die lebenslange Diabetesbehandlung in der Gruppe der Diuretika überschätzt sind.

Die Kostenanalyse für Schweden lässt vermuten, dass die antihypertensive Therapie mit Candesartan/Felodipin bei neu diagnostizierten Patienten mit essenzieller Hypertonie langfristig günstige gesundheitsökonomische Auswirkungen haben. Um Aussagen für Deutschland treffen zu können, müssten die Studiendaten mit deutschen Preisen/Kosten versehen werden. Zudem muss geprüft werden, ob sich die Behandlung und die Versorgungsstrukturen ähneln. Es ist davon auszugehen, dass es auch für Deutschland zu Kosteneinsparungen durch die Behandlung mit der Kombination aus ARB und Kalziumantagonisten kommt.

Die zwei ökonomischen Publikationen, die im Rahmen dieses Berichts identifiziert worden sind, geben Anlass zu vermuten, dass die neueren Antihypertensiva (ARB, Kalziumantagonisten) im Vergleich zu Betablockern und Diuretika langfristig im Hinblick auf die reduzierte Diabetesinzidenz kosteneffektiv sind. Für ACE-Hemmer liegen keine ökonomischen Publikationen vor. Wenn die medizinischen Publikationen dieses Berichts betrachtet werden, wird deutlich, dass auch ACE-Hemmer weniger Diabetesentstehungen verursachen als Diuretika sowie Betablocker und damit auch zu Kosteneinsparungen führen können.

Welche Faktoren müssen bei der Beurteilung der Kosten-Effektivität hinzugezogen werden und wie sind diese zu bewerten?

Für Deutschland liegen bisher keine Daten vor, die die Kosten-Effektivität von Antihypertensiva hinsichtlich der Diabetesentstehung untersuchen. Um dieses ausreichend beurteilen zu können, werden Studien benötigt, die eine ausreichende Beobachtungsphase berücksichtigen, so dass auch kardiovaskuläre Ereignisse, die nicht nur durch die Hypertonie, sondern durch die Entstehung eines Diabetes mellitus hervorgerufen werden, einbezogen werden können. In einer Modellrechnung sollte auch die lebenslange Behandlung mit Antihypertensiva berücksichtigt werden, um so die Kosten der unterschiedlichen Behandlungsstrategien den lebenslangen Kosten des Diabetes mellitus und seinen Folgeerkrankungen gegenüberzustellen.

Bei welcher Zielgruppe gestaltet sich der Einsatz der Antihypertensiva mit diabetogener bzw. nicht-diabetogener Wirkung hauptsächlich kosteneffektiv?

Zu dieser Fragestellung sind keine Studien identifiziert worden. Anhand der medizinischen Publikationen ist zu vermuten, dass der Einsatz von nichtdiabetogenen Arzneimitteln kosteneffektiver bei Patienten ist, die schon vor Beginn einer antihypertensiven Behandlung ein höheres Risiko für die Entwicklung bzw. Manifestation eines Diabetes mellitus haben. Dieses wären: lateinamerikanische Ethnizität, Afroamerikaner, linksventrikuläre Hypertrophie, Schlaganfall, TIA, Zustand nach koronarer Revascularisation, Hypercholesterämie, hoher BMI und hoher systolischer Blutdruck.

In welchem Maß nimmt der behandlungsinduzierte Typ-2-Diabetes mellitus Einfluss auf die Behandlungskosten der Grunderkrankung Hypertonie?

Bei Betrachtung der CODE-2-Studien³² oder der KoDiM-Studie⁵⁶ lässt sich das Ausmaß von Kosteneinsparungen durch die Vermeidung eines neu entstandenen Diabetes mellitus erahnen. In der KoDiM-Studie werden für 2001 durchschnittliche direkte Gesamtkosten von 4.457 Euro pro Diabetespatient angegeben, darunter 2.380 Euro für die Behandlung Diabetes bedingter Komplikationen. Für Diabetiker im Endstadium einer Niereninsuffizienz entstehen sogar jährliche Kosten von 41.492 Euro für die Dialysebehandlung oder Transplantation. Im Vergleich zu den jährlichen Behandlungskosten der Hypertonie steigen damit die Kosten durch eine Diabetesentstehung unter antihypertensiver Behandlung um ein Vielfaches an.

Das Maß, in dem der behandlungsinduzierte Typ-2-Diabetes mellitus Einfluss auf die Behandlungskosten der Hypertonie nimmt, zeigt die Publikation von Lindholm et al.³⁵ Die Studie berücksichtigt Kosten für eine zwölfmonatige antihypertensive Behandlung sowie lebenslange Behandlungskosten des Diabetes. Die Kosten für die antihypertensive Behandlung pro Patient betragen 92 USD für die Behandlung mit Diuretika/Betablockern und 422 USD in der ARB/KA-Gruppe. Lebenslange Kosten

des Diabetes werden ermittelt und ein Durchschnittswert pro Patient/Jahr angegeben. Sie betragen 1.013 USD in der Diuretika/Betablocker- und 127 USD in der ARB/KA-Gruppe. Damit wird deutlich, dass die jährlichen Kosten der Diabetesbehandlung in Abhängigkeit der jeweiligen antihypertensiven Wirkstoffgruppe einen wesentlichen Einfluss auf die Behandlungskosten der Hypertonie haben.

6.3 Ethische, soziale und juristische Aspekte

Da in der systematischen Literaturrecherche keine Publikationen zu ethischen, sozialen und juristischen Aspekten identifiziert sind, können die Forschungsfragen zu diesen Gesichtspunkten nicht beantwortet werden. Hier kann daher nur eine Diskussion angeregt werden.

Erste Hinweise, dass Thiaziddiuretika und Betablocker den Glukosemetabolismus beeinträchtigen und damit die Entwicklung eines Diabetes mellitus fördern, liegen seit den 1960er Jahren vor. Es ist nicht nur aus medizinischer und ökonomischer Sicht sinnvoll, die Frage zu stellen, ob es vertretbar ist, Patienten, die aufgrund anderer Faktoren als Hypertonie, ein Risiko für die Entwicklung eines Diabetes mellitus haben, mit diesen Wirkstoffgruppen zu behandeln. Die Behandlung der Hypertonie hat das Ziel kardiovaskuläre Ereignisse mit Todesfolge zu vermeiden. Der therapeutische Nutzen der Behandlung der Hypertonie ist dabei gegen das Risiko einer Diabetesentwicklung abzuwägen. Der Diabetes an sich, ist auch mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse assoziiert und führt unbehandelt zum Tod des Patienten. Es ist fraglich, inwieweit es ethisch vertretbar ist, eine Hypertoniebehandlung, die kardiovaskuläre Ereignisse und den Tod durch solche vermeiden soll, mit Wirkstoffgruppen zu therapieren, die ihrerseits Zustände hervorrufen, die dieses Risiko erhöhen. Ist es gerechtfertigt eine Hypertonie zu behandeln und eine Diabetesentwicklung in Kauf zu nehmen? Auch wenn vielfach diskutiert wird, dass die Entwicklung eines Diabetes mellitus unter antihypertensiver Behandlung nicht mit einem höheren Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse einhergeht als ein Diabetes, der schon zu Beginn der Hypertoniebehandlung bestand, ist diese Fragestellung noch nicht geklärt. Auch wenn ein behandlungsinduzierter Diabetes mellitus kein höheres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse mit sich bringt, hat die Entwicklung dieser Erkrankung Auswirkungen auf die Lebensqualität des Patienten. Bei der Therapieentscheidung sollte der Patient einbezogen und über die Risiken einer Diabetesentwicklung aufgeklärt werden.

Zudem sind die sozialen Auswirkungen zu berücksichtigen, die die Entwicklung eines Diabetes mellitus mit sich bringt. Die Diagnose Diabetes bedeutet für den Betroffenen seine Ernährung umzustellen, antidiabetische Arzneimittel einzunehmen bzw. Insulin zu spritzen. Dies stellt grundsätzlich eine Einschränkung seines bisherigen Lebens dar. Wie groß diese Einschränkung ist oder empfunden wird, ist vom Patienten selbst und seiner Fähigkeit zur Krankheitsbewältigung abhängig. Psychosoziale Probleme können bei Diabetikern in Form von Depressivität, Ängsten, Essstörungen, Entwicklungsstörungen und sozialer Benachteiligung vorliegen und gehen damit meistens mit einer deutlichen Verschlechterung der Lebensqualität einher.

Aus juristischer Sicht ist im Rahmen dieses HTA-Berichts zu diskutieren, inwiefern der nicht leitliniengemäße Einsatz von Diuretika und Betablockern bei Patienten mit metabolischem Syndrom als Behandlungsfehler zu werten ist. Ein Behandlungsfehler ist die nicht angemessene, nicht sorgfältige, nicht richtige oder nicht zeitgerechte Behandlung eines Patienten durch einen Arzt. Der Fehler kann dabei rein medizinischen Charakters sein, sich auf organisatorische Themen beziehen oder ein Fehler zuarbeitender Personen sein. Auch die fehlende oder die unvollständige Patientenaufklärung kann einem ärztlichen Behandlungsfehler zugeordnet werden. Das Vorliegen eines Behandlungsfehlers hat für den Arzt jedoch nur dann eine straf- oder zivilrechtliche Konsequenz, wenn der Behandlungsfehler bei dem Patienten zu einem Schaden geführt hat. Wird nun bei nicht leitliniengerechter Therapie ein Diuretikum oder Betablocker bei Patienten mit metabolischem Syndrom eingesetzt und entwickelt dieser in Folge einen Diabetes mellitus, könnte dies mitunter aus Sicht des Patienten als ein Behandlungsfehler gewertet werden. Da die Beweislast bei dem Patienten liegt, muss dieser zunächst nachweisen, dass der Behandlungsfehler einen Schaden verursacht hat. Die Beweislast gestaltet sich damit schwierig, da die Entstehung eines Diabetes mellitus nicht unbedingt auf das Antihypertensivum zurückzuführen ist, da auch die Hypertonie selbst, eine schlechte Compliance des Patienten bzw. andere Risikofaktoren (z. B. Bauchfettleibigkeit) die Entstehung eines Diabetes mellitus begünstigen. So besteht ein Behandlungsfehler möglicherweise nur aus der Tatsache heraus, dass der Patient zu

Beginn der antihypertensiven Behandlung nicht entsprechend über die Risiken der Wirkstoffgruppen, darunter das höhere Risiko einen Diabetes mellitus bei Gabe von Diuretika und/oder Betablockern zu entwickeln, aufgeklärt wurde. Die Wahl des Antihypertensivums sollte sich damit auch unter juristischen Aspekten nach den Empfehlungen der entsprechenden Leitlinien orientieren. Bei Abweichungen ist es empfehlenswert, Begründungen zu dokumentieren und den Patienten entsprechend aufzuklären.

7 Schlussfolgerung/Empfehlung

Die antihypertensive Behandlung hat einen wesentlichen Einfluss auf den Anteil der Diabetesentstehungen, wobei die Inzidenz bei Patienten unter Diuretika- oder Betablockertherapie wesentlich höher ist im Vergleich zu Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer und ARB. Dieser Effekt verstärkt sich, wenn beide Wirkstoffgruppen kombiniert werden. Die Studienergebnisse der im Rahmen dieses HTA-Berichts identifizierten Publikationen stellen eine klinisch bedeutsame Limitation in der Anwendung dieser Wirkstoffgruppen in der Behandlung der Hypertonie dar.

Gemäß den Leitlinien der DHL[®] und der Deutschen Hypertonie Gesellschaft sowie der ESH/ESC-Leitlinien sind bei der Wahl des Antihypertensivums die spezifischen Eigenschaften sowie Vor- und Nachteile zu berücksichtigen. Beispielsweise haben Betablocker einen günstigen therapeutischen Effekt bei koronarer Herzkrankheit, Herzinsuffizienz und nach Herzinfarkten. Sie begünstigen jedoch eine Gewichtszunahme und die Diabetesentstehung. Außerdem haben sie nachteilige Wirkungen auf den Fettstoffwechsel. Es wird daher empfohlen, Betablocker bei Patienten mit metabolischem Syndrom oder seinen Komponenten (Bauchfettleibigkeit, hochnormalen oder erhöhten Plasmaglukosespiegel und pathologischer Glukosetoleranz) zu vermeiden. Das gleiche gilt für die Gabe von Diuretika. Bei Patienten mit Zuständen, die mit einer Insulinresistenz assoziiert sind, wie das metabolische Syndrom, Hypertonie, beeinträchtigte Nüchternglukose, Fettleibigkeit und chronische Herzinsuffizienz sollte daher die Gabe von ACE-Hemmern oder ARB in Betracht gezogen werden. Auch unter Kostenaspekten sind diese Empfehlungen zu beachten.

Es werden zusätzliche Studien benötigt, um die Rolle der ACE-Hemmer und ARB in der Prävention des Typ-2-Diabetes mellitus zu bestätigen sowie weitere RCT, die die Auswirkungen bzw. das Risiko eines arzneimittelinduzierten Diabetes mellitus im Hinblick auf Morbidität und Mortalität beurteilen. Studien, die nur eine Dauer von fünf Jahren haben, reichen nicht aus. Wichtig wäre auch zu klären, inwiefern ein unter Hypertoniebehandlung entstandener Diabetes reversibel ist. Die Kausalität der Effekte einer Thiazid-induzierten Hypokalämie auf die Glukoseintoleranz muss in einer klinischen Studie getestet werden. Eine solche Studie liegt bisher nicht vor.

Aus gesundheitsökonomischer Sicht ist auf Basis der identifizierten Studien keine ausreichende Aussage über die Kosten-Effektivität der neueren Antihypertensiva für Deutschland möglich. Für verlässliche Ergebnisse sind dringend weitere Studien oder gesundheitsökonomische Modelle notwendig, die das deutsche Gesundheitswesen berücksichtigen. Werden die Kosten der Behandlung eines Diabetes mellitus und seiner Folgeerkrankungen sowie Begleiterkrankungen (z. B. Depression) betrachtet, kann davon ausgegangen werden, dass sich der Einsatz von Antihypertensivava, die die Entwicklung eines Diabetes vermeiden oder reduzieren, auch für das deutsche Gesundheitssystem als kosteneffektiv angesehen werden können. Dieses ist vor allem im Hinblick auf die Behandlung jüngerer Hypertoniepatienten wichtig.

8 Literaturverzeichnis

1. Abuissa H, Jones PG, Marso SP, O'Keefe JH, Jr. Angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin receptor blockers for prevention of type 2 diabetes: a meta-analysis of randomized clinical trials. *J Am Coll. Cardiol* 2005; 46(5): 821-826.
2. 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. *Journal of hypertension* 2007; 1311-1317.
3. Anderson KM, Wilson PW, Odell PM, Kannel WB. An updated coronary risk profile. A statement for health professionals. *Circulation* 1991; 83(1): 356-362.
4. Bakris G, Molitch M, Hewkin A, Kipnes M, Sarafidis P, Fakouhi K, Bacher P, Sowers J. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care* 2006; 2592-2597.
5. Bakris G, Molitch M, Zhou Q, Sarafidis P, Champion A, Bacher P, Sowers JR. Reversal of diuretic-associated impaired glucose tolerance and new-onset diabetes: results of the STAR-LET study. *Journal of the cardiometabolic syndrome* 2008; 3(1): 18-25.
6. Bangalore S, Parkar S, Grossman E, Messerli FH. A meta-analysis of 94,492 patients with hypertension treated with beta blockers to determine the risk of new-onset diabetes mellitus. *The American journal of cardiology* 2007; 100(8): 1254-1262.
7. Berglund G, Andersson O, Larsson O, Wilhelmsen L. Antihypertensive effect and side-effects of bendroflumethiazide and propranolol. *Acta medica Scandinavica* 1976; 199(6): 499-506.
8. Bosch J, Yusuf S, Gerstein HC, Pogue J, Sheridan P, Dagenais G, Diaz R, Avezum A, Lanus F, Probstfield J, Fodor G, Holman RR. Effect of ramipril on the incidence of diabetes. *N Engl J Med* 2006; 355(15): 1551-1562.
9. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T, Ruilope LM. 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(9227): 366-372.
10. Collins R, MacMahon S. Blood pressure, antihypertensive drug treatment and the risks of stroke and of coronary heart disease. *Br. Med. Bull.* 1994; 50(2): 272-298.
11. Cooper-DeHoff R, Cohen JD, Bakris GL, Messerli FH, Erdine S, Hewkin AC, Kupfer S, Pepine CJ. Predictors of Development of Diabetes Mellitus in Patients With Coronary Artery Disease Taking Antihypertensive Medications (Findings from the International Verapamil SR-Trandolapril Study [INVEST]). *American Journal of Cardiology* 2006; 890-894.
12. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, De FU, Fyhrquist F, Ibsen H, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Lindholm LH, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 995-1003.
13. Düsing R. Neuentstehung eines Diabetes mellitus unter antihypertensiver Therapie. New-onset diabetes mellitus during antihypertensive treatment. *Deutsche medizinische Wochenschrift (1946)* 2007; 132(13): 689-695.
14. Düsing R, Lehnert H. Diabetogenic effect of antihypertensive treatment: primum nil nocere. *Nephrology, dialysis, transplantation: official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association* 2004; 19(3): 531-534.
15. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. *Lancet* 2007; 369(9557): 201-207.
16. Gillespie EL, White CM, Kardas M, Lindberg M, Coleman CI. The impact of ACE inhibitors or angiotensin II type 1 receptor blockers on the development of new-onset type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2005; 28(9): 2261-2266.

17. Gorden P. Glucose intolerance with hypokalemia. Failure of short-term potassium depletion in normal subjects to reproduce the glucose and insulin abnormalities of clinical hypokalemia. *Diabetes* 1973; 22(7): 544-551.
18. Gress TW, Nieto FJ, Shahar E, Wofford MR, Brancati FL. Hypertension and antihypertensive therapy as risk factors for type 2 diabetes mellitus. *Atherosclerosis Risk in Communities Study. The New England journal of medicine* 2000; 342(13): 905-912.
19. Gurwitz JH, Bohn RL, Glynn RJ, Monane M, Mogun H and Avorn J. Antihypertensive Drug Therapy and the Initiation of Treatment for Diabetes Mellitus. *Ann Intern Med* 1993: 273-278.
20. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, Lanke J, De Faire U, Dahlof B, Karlberg BE. Randomised trial of effects of calcium antagonists compared with diuretics and beta-blockers on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Nordic Diltiazem (NORDIL) study. *Lancet* 2000; 356(9227): 359-365.
21. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmaki K, Dahlof B, De Faire U, Morlin C, Karlberg BE, Wester PO, Bjorck JE. Effect of angiotensin-converting-enzyme inhibition compared with conventional therapy on cardiovascular morbidity and mortality in hypertension: the Captopril Prevention Project (CAPPP) randomised trial. *Lancet* 1999; 353(9153): 611-616.
22. Hansson L, Lindholm LH and Ekblom T. Randomised trial of old and new antihypertensive drugs in elderly patients: cardiovascular mortality and morbidity the Swedish Trial in old Patients with Hypertension-2 study. *Lancet* 1999: 359-365.
23. Iaccarino G, Trimarco V, Lanni F, Cipolletta E, Izzo R, Arcucci O, De Luca N, Di Renzo G. beta-Blockade and increased dyslipidemia in patients bearing Glu27 variant of beta2 adrenergic receptor gene. *The pharmacogenomics journal* 2005; 5(5): 292-297.
24. Jahnsen K, Strube H, Starker A. Hypertonie. *Gesundheitsberichterstattung des Bundes Heft 43*. www.gbe-bund.de (05.01.2009).
25. Jonsson B. Revealing the cost of Type II diabetes in Europe. *Diabetologia* 2002; 45(7): S5-12.
26. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T, Laragh J, McInnes GT, Mitchell L, Plat F, Schork A, Smith B, Zanchetti A. Outcomes in hypertensive patients at high cardiovascular risk treated with regimens based on valsartan or amlodipine: the VALUE randomised trial. *Lancet* 2004; 363(9426): 2022-2031.
27. Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G, McInnes GT, Hua T, Weber MA, Coca A, Ekman S, Girerd X, Jamerson K, Laroche P, MacDonald TM, Schmieder RE, Schork MA, Stolt P, Viskoper R, Widimský J, Zanchetti A, Hua T. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: The VALUE trial. *Journal of hypertension* 2006; 1405-1412.
28. 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 isolated systolic hypertension with and without diabetes. *Am J Cardiol* 2005; 95(1): 29-35.
29. Kunz R, Ollenschläger G, Raspe H, Jonitz G, Kolkmann F: *Lehrbuch Evidenzbasierte Medizin in Klinik und Praxis*. Köln, 2000.
30. Kuti EL, Baker WL, White CM. The development of new-onset type 2 diabetes associated with choosing a calcium channel blocker compared to a diuretic or beta-blocker. *Current medical research and opinion* 2007; 23(6): 1239-1244.
31. 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): 1903-1913.
32. Liebl A, Neiss A, Spannheimer A, Reitberger U, Wagner T, Gortz A. [Costs of type 2 diabetes in Germany. Results of the CODE-2 study]. *Dtsch Med Wochenschr* 2001; 126(20): 585-589.

33. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Wachtell K, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, De Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristianson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman JM, Snapinn S. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens.* 2002; 20(9): 1879-1886.
34. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, De Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristiansson K, Lederballe-Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman J, Snapinn S. 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; 1004-1010.
35. Lindholm LH, Kartman B, Carlberg B, Persson M, Svensson A, Samuelsson O. Cost implications of development of diabetes in the ALPINE study. *J Hypertens. Suppl* 2006; 24(1): S65-S72.
36. 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(8): 1563-1574.
37. Lithell H, Hansson L, Skoog I, Elmfeldt D, Hofman A, Olofsson B, Trenkwalder P, Zanchetti A. The Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE): principal results of a randomized double-blind intervention trial. *J Hypertens.* 2003; 21(5): 875-886.
38. MacMahon S, Peto R, Cutler J, Collins R, Sorlie P, Neaton J, Abbott R, Godwin J, Dyer A, Stamler J. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias. *Lancet* 1990; 335(8692): 765-774.
39. Mason JM, Dickinson HO, Nicolson DJ, Campbell F, Ford GA, Williams B. The diabetogenic potential of thiazide-type diuretic and beta-blocker combinations in patients with hypertension. *Journal of hypertension* 2005; 23(10): 1777-1781.
40. N. N. 2007 ESH-ESC 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). *Blood Pressure* 2007; 135-232.
41. N. N. Das QUORUM-Statement (Qualify of Reporting of Meta-Analyses). QUORUM-Statement Checkliste. www.cochrane.de/dedocs/quorumtabelle.pdf (05.01.2009).
42. N. N. Deutsche Hochdruckliga e. V., Deutsche Hypertonie Gesellschaft. Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie. www.hochdruckliga.de (15.11.2008).
43. N. N. Ebn-Netzwerk Österreich, Jadad-Score. www.ebn.at (05.01.2009).
44. Pepine CJ, Cooper-Dehoff RM. Cardiovascular therapies and risk for development of diabetes. *J Am Coll. Cardiol* 2004; 44(3): 509-512.
45. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-Dehoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancia G, Cangiano JL, Garcia-Barreto D, Keltai M, Erdine S, Bristol HA, Kolb HR, Bakris GL, Cohen JD, Parmley WW. 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. *Journal of the American Medical Association* 2003; 2805-2816.
46. Pollare T, Lithell H, Berne C. A comparison of the effects of hydrochlorothiazide and captopril on glucose and lipid metabolism in patients with hypertension. *The New England journal of medicine* 1989; 321(13): 868-873.
47. Reiche D: Roche Lexikon Medizin. 5. Auflage. München, Jena, 2003.
48. Rodgers A, Lawes C, MacMahon S. Reducing the global burden of blood pressure-related cardiovascular disease. *J Hypertens. Suppl* 2000; 18(1): S3-S6.

49. Siebert U, Behrend C, Mühlberger N, Wasem J, Greiner W, von der Schulenburg JM. Entwicklung eines Kriterienkataloges zur Beschreibung und Bewertung ökonomischer Evaluationsstudien in Deutschland. Leidl R, von der Schulenburg, JM and Wasem J. Ansätze und Methoden der ökonomischen Evaluation-eine internationale Perspektive. Health Technology Assessment. 156-170. Baden-Baden. 1999.
50. Skarfors ET, Lithell HO, Selinus I, Aberg H. Do antihypertensive drugs precipitate diabetes in predisposed men? *BMJ* 1989; 298(6681): 1147-1152.
51. Staessen JA, Gasowski J, Wang JG, Thijs L, Den Hond E, Boissel JP, Coope J, Ekblom T, Gueyffier F, Liu L, Kerlikowske K, Pocock S, Fagard RH. Risks of untreated and treated isolated systolic hypertension in the elderly: meta-analysis of outcome trials. *Lancet* 2000; 355(9207): 865-872.
52. Thamm, M. Blutdruck in Deutschland-Zustandsbeschreibung und Trends. *Gesundheitswesen* 2009: S90-S93.
53. Vasan RS, Beiser A, Seshadri S, Larson MG, Kannel WB, D'Agostino RB, Levy D. Residual lifetime risk for developing hypertension in middle-aged women and men: The Framingham Heart Study. *JAMA* 2002; 287(8): 1003-1010.
54. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Filippucci L, Norgiolini S, Bracco C, Porcellati C. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004; 43(5): 963-969.
55. von Elm E, Altman DG, Egger M, Pocock SJ, Gotsche PC, Vandenbroucke JP. The Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology (STROBE) statement: guidelines for reporting of observational studies. *Internist (Berl)* 2008; 49(6): 688-693.
56. von Ferber L, Koster I, Hauner H. Medical costs of diabetic complications total costs and excess costs by age and type of treatment results of the German CoDiM Study. *Exp. Clin Endocrinol. Diabetes* 2007; 115(2): 97-104.
57. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M, Kastarinen M, Poulter N, Primatesta P, Rodriguez-Artalejo F, Stegmayr B, Thamm M, Tuomilehto J, Vanuzzo D, Vescio F. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. *JAMA* 2003; 289(18): 2363-2369.
58. Wolf-Maier K, Cooper RS, Kramer H, Banegas JR, Giampaoli S, Joffres MR, Poulter N, Primatesta P, Stegmayr B, Thamm M. Hypertension treatment and control in five European countries, Canada, and the United States. *Hypertension* 2004; 43(1): 10-17.
59. Wolff H, Weihrauch T: *Internistische Therapie* 2002 2003. 14. Auflage. München, Jena, 2003.
60. Yusuf S, Sleight P, Pogue J, Bosch J, Davies R, Dagenais G. Effects of an angiotensin-converting-enzyme inhibitor, ramipril, on cardiovascular events in high-risk patients. The Heart Outcomes Prevention Evaluation Study Investigators. *N Engl J Med* 2000; 342(3): 145-153.
61. Zillich AJ, Garg J, Basu S, Bakris GL, Carter BL. Thiazide diuretics, potassium, and the development of diabetes: a quantitative review. *Hypertension* 2006; 48(2): 219-224.

9 Anhang

9.1 Suchbegriffe

Im Rahmen der Suchstrategie sind zunächst wesentliche Begriffe zusammengestellt worden, die mit dem Thema des HTA-Berichts in Verbindung stehen. Die Begriffe sind in der Fachliteratur und im Internet auf die korrekte Bezeichnung, Schreibweise und Bedeutung überprüft worden.

Tabelle 42: Suchbegriffe

Deutsch	Englisch
1. Behandlung der Hypertonie	Treatment of hypertension
antihypertensium/Antihypertensiva	antihypertensive agent/-s
blutdruckmedikamente	antihypertensives, antihypertensive drugs
blutdrucksenkende Medikamente	antihypertensive drugs
blutdrucksenkende Mittel	antihypertensive agents
antihypertensive Mittel/Medikamente	
antihypertensive Behandlung	antihypertensive treatment
Behandlung, Behandlungsstrategien	treatment, treatment strategies
Bluthochdruck, Hypertonie	high blood pressure, hypertension
ACE-Hemmer	ACE-Inhibitors
Betablocker, β-Blocker, β-Rezeptorenblocker, Beta-Adrenozeptorenblocker	beta-Adrenoceptor blocker
β 1-selektive Betablocker	β 1-selective betablocker
nicht-selektive Betablocker	non-selective betablocker
Angiotensin-II-Antagonisten	Angiotensin-II-antagonist/s
AT ₁ -Antagonisten	AT ₁ -Antagonists
Angiotensin -II-Rezeptor-Subtyp-1-Antagonisten	angiotensin-II-receptor-subtype-1-antagonist/s
AT ₁ -Rezeptorantagonisten	AT ₁ -receptorantagonist/s
Angiotensin-Rezeptorblocker	Angiotensin Receptor Blockers, ARB
Diuretikum, Diuretika	Diuretic, diuretics, diuretic drugs
Thiazidanaloga, Thiazid-Analoga	
kaliumsparende Diuretika	potassium-sparing diuretics
Kalziumantagonisten, Calciumantagonisten, Kalzium-Kanal Blocker	Calciumantagonist/s; Ca-channel blockers
Dihydropyridin-Kalziumantagonisten,	Dihydropyridin-Calciumantagonist/s
Benzothiazepin-Kalziumantagonist/en	Benzothiazepin-Calciumantagonist/s
Phenylalkylamin-Kalziumantagonist/en	Phenylalkylamin-Calciumantagonist/s
α₁-Rezeptorenblocker	α₁-receptor blocker
Clonidin, Moxonodin, Dihydralazin, α -Methyldopa, Minoxidil	
2. Diabetes	
Diabetes Mellitus Typ 2	diabetes mellitus type 02
Diabetes Mellitus Typ II	diabetes mellitus type 2
Diabetes Mellitus, Typ II	diabetes mellitus type II
Diabetesentstehung	diabetes mellitus type-2
Diabetesneuentstehung	diabetes mellitus, type 2
diabetogene Wirkung	diabetes mellitus, type II
diabetogener Effekt	type 2 diabetes mellitus
	diabetes mellitus type 2
	diabetogenic effect
	diabetes onset
	new-onset diabetes
3. Nebenwirkungen	Side-effects
Unerwünschte Wirkung/en	adverse effects
Arzneimittelnebenwirkung/en	adverse drug reaction

Tabelle 42: Suchbegriffe – Fortsetzung

Nebenwirkung/en	side-effects
Unerwünschte Arzneimittelwirkung/en, UAW	adverse reaction
Diabetogene Wirkung	diabetogenic effect
Diabetogener Effekt	
4. Ökonomie	Economic
ÖKONOMIE	ECONOMICS
KOSTEN	EFFICIENCY?
Gesundheitsökonomie, Gesundheitsoekonomie	SOCIOECONOMICS
Kostenanalyse	MODELS, ECONOMIC
Kosteneffektiv, kosten-effektiv	ECONOMIC ASPECT
Kosten-Effektivitäts-Analyse	ECONOMICS, MEDICAL
Gesundheitsökonomische Evaluation	HEALTH ECONOMICS
Krankheitskosten	COST?
Kosten-Minimierungs-Analyse	COST ANALYSIS
Pharmakoökonomie	EFFICIENCY
KOSTEN- NUTZEN- STUDIE ANALYSE	ECONOMIC EVALUATION?
Kosten-Nutzwert-Studie/Analyse	Effectiveness
Kosten Einsparung	Cost evaluation
Einsparpotential	Cost of illness
Gesundheitsökonomische Auswirkungen	Health care costs
	Cost savings
	Saving potential
	Health care expenditures
	Health Economic implications
	Pharmacoeconomics

9.2 Datenbanken

INAHTA (INAHTA)

Die HTA-Datenbank des Centre for Reviews and Dissemination enthält Informationen zu Bewertungen von Verfahren und Technologien im Gesundheitswesen (HTA). Sie wird in Kooperation mit dem Internationalen Netzwerk öffentlich-rechtlicher HTA-Agenturen (International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA)) erstellt.

Die Datenbank enthält Angaben zu aktuell laufenden HTA-Projekten und zu veröffentlichten HTA-Berichten der INAHTA-Mitglieder sowie weiterer HTA-Einrichtungen. Die Abstracts haben einen beschreibenden und keinen wertenden Charakter. Die Datenbank beinhaltet unterschiedlichste Dokumente, neben HTA-Berichten auch Studien, Befragungsergebnisse und ökonomische Untersuchungen sowie systematische Übersichtsarbeiten.

DAHTA (DAHTA)

Die DAHTA-Datenbank enthält die in Deutschland erstellten HTA-Berichte und Projekte der DAHTA des DIMDI sowie anderer Institutionen im deutschen Gesundheitswesen wie der Bundesärztekammer oder der Bundesausschüsse im deutschen Gesundheitswesen.

Zudem werden kontinuierlich aktuelle internationale HTA-Berichte zusammen mit der deutschen Übersetzung der ausführlichen Zusammenfassungen eingestellt. Ergänzend stehen Kommentare und wesentliche Informationen, die nach Veröffentlichung eines Berichts erschienen sind. Die Datenbank ist Teil des Informationssystems HTA des DIMDI und auch über den HTA-Bereich der DIMDI-Webseite zu erreichen. Dort ist auch eine nach ICD-Kapiteln (ICD = International Classification of Diseases) sortierte Liste der HTA-Berichte einzusehen. Suchbar sind bibliografische Angaben und Abstracts.

NHSEED (NHSEED)

NHSEED enthält bibliografische Angaben und Bewertungen zu ökonomischen Studien, die Kosten und Outcomes von Therapie- und Pflegealternativen im Gesundheitswesen miteinander vergleichen. Als Grundlage dienen die Veröffentlichungen entsprechender Arbeiten in Datenbanken wie MEDLINE und EMBASE, oder in Zeitschriften (Handsuche) sowie Arbeiten spezialisierter Arbeitsgruppen und HTA-Einrichtungen. Je nach Dokumenttyp werden kritische Bewertungen zur Qualität der Originalstudien in Form strukturierter Zusammenfassungen angeboten. Diese sind gegliedert in bis zu 40 verschiedene Punkte, wie Health Technology, Krankheit, Studienpopulation und -design, Art der Maßnahme und Währung. Die Bewertungen werden von Experten des National Health Service (NHS) verfasst. Folgende Studientypen werden einbezogen: Ökonomische Studien, Kosten-Nutzen-Analysen, Kosten-Nutzwert-Analysen, Kosten-Wirksamkeits-Analysen, Kosten-Minimierungs-Analysen, Folgekosten-Analysen sowie systematische Übersichtsarbeiten ökonomischer Studien.

NHS-CRD-DARE (CDAR94)

Die Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) enthält strukturierte Zusammenfassungen weltweiter systematischer Übersichtsarbeiten, die einen Qualitätsfilter des NHS Centre for Reviews and Dissemination der Universität York/Großbritannien durchlaufen haben. Zu qualitativ hoch bewerteten Reviews sind Abstracts in der Datenbank enthalten. Zu den übrigen Arbeiten werden die bibliografischen Angaben und Bewertungskriterien aufgeführt. Suchbar sind bibliografische Angaben, Deskriptoren sowie Abstracts.

Cochrane library (CDSR93)

In der Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR) sind Volltextversionen von Cochrane-Reviews und Protokolle zu entstehenden Übersichtsarbeiten enthalten. Ein Cochrane-Review fasst alle zu einer therapeutischen Fragestellung relevanten Studien zusammen. Die Reviews entstehen formal und strukturell standardisiert und gehören inhaltlich i. d. R. zu den Arbeiten mit den höchsten wissenschaftlichen Evidenzgraden. Zu jedem Cochrane-Review wird vor Erstellung ein Protokoll angefertigt, das Thematik sowie Qualitätskriterien beschreibt. Die Überarbeitung eines Cochrane-Reviews erfolgt, wenn neue Studien zu einer therapeutischen Fragestellung erschienen sind oder bei Korrekturbedarf.

MEDLINE (ME00)

MEDLINE enthält Nachweise der internationalen Literatur aus der Medizin, einschließlich der Zahn- und Veterinärmedizin, Psychologie und des öffentlichen Gesundheitswesens. Die Datenbank entspricht dem gedruckten Index Medicus und einigen anderen gedruckten Bibliografien.

Quellen sind ca. 4.800 internationale Zeitschriften. Suchbar sind bibliografische Angaben, Deskriptoren (Englisch, Deutsch) und Abstracts (bei ca. 76 %).

EMBASE (EM00)

EMBASE (Excerpta Medica Database) enthält Nachweise der internationalen Literatur mit Schwerpunkt Europa aus der gesamten Humanmedizin und ihren Randgebieten. Einen besonderen Schwerpunkt bilden Arzneimittelforschung, Pharmakologie, Pharmazie, Pharmaökonomie, Toxikologie, biologische Grundlagenforschung, Gesundheitspolitik und -management, Gesundheitswesen, Arbeitsmedizin, Umweltmedizin und Drogenprobleme. Die Datenbank enthält alle Dokumente der Excerpta Medica Referatezeitschriften sowie zusätzliche Literatur. Quellen sind ca. 5.000 internationale Zeitschriften aus 70 Ländern. Suchbar sind bibliografische Angaben, Deskriptoren und Abstracts (bei ca. 80 %).

AMED (CB85)

AMED (Allied and Complementary Medicine Database) enthält Nachweise der internationalen Literatur mit dem Schwerpunkt Europa zu Naturheilverfahren, besonderen Therapierichtungen und Palliativ-

pflege. Die Datenbank entspricht inhaltlich den gedruckten Bibliografien Complementary Medicine Index, Occupational Therapy Index, Physiotherapy Index, Rehabilitation Index und Podiatry Index.

Quellen sind Zeitschriften, Bücher und Zeitungen. Suchbar sind bibliografische Angaben, Deskriptoren und Abstracts (ab 1995 bei ca. 50 %).

BIOSIS (BA00)

BIOSIS Previews beinhaltet Nachweise der internationalen Literatur aus Biologie (Zoologie, Botanik, Mikrobiologie), Human- und Veterinärmedizin, Biochemie, Pharmakologie, Toxikologie sowie Umweltforschung mit Schwerpunkt Nordamerika und Europa. Sie entspricht inhaltlich den Biological Abstracts und Biological Abstracts/RRM (Reports, Reviews, Meetings).

Quellen sind über 5.500 internationale Serien, Konferenz- und Symposiumsberichte, Bücher und Patente aus den USA (ab 1985). Suchbar sind bibliografische Angaben, Deskriptoren, CAS-Nummern und Abstracts (bei ca. 50 %).

MEDIKAT (MK77)

MEDIKAT entspricht den Katalogen der Deutschen Zentralbibliothek für Medizin (ZB Med). Verzeichnet ist Literatur aus zahlreichen Ländern mit dem Sammelschwerpunkt deutsch- und englischsprachiger Dokumente. Suchbar sind bibliografische Angaben und Deskriptoren (Medical Subjects Headings (MeSH) und Schlagworte der Deutschen Nationalbibliothek).

Cochrane library Central (CCTR93)

Das Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central) ist eine Bibliografie kontrollierter klinischer Studien. Neben Verweisen auf Studien aus MEDLINE und ähnlichen bibliografischen Datenbanken lassen sich hier auch Studien recherchieren, die im internationalen Handsucheprozess von Zeitschriften, Konferenzberichten und anderen Quellen gefunden wurden. Central bildet gegenwärtig die umfassendste Literaturbasis für die Erstellung systematischer Übersichtsarbeiten.

Suchbar sind bibliografische Angaben, Deskriptoren und Abstracts. Die angeschlossenen elektronischen Volltexte sind kostenpflichtig.

Die Dokumente der Datenbank Cochrane Database of Methodology Reviews (CDMR) wurden in die CDSR integriert und sind suchbar.

GMS (GA03)

Die medizinischen Forschungsartikel in dieser Literaturdatenbank sind mit den zugehörigen Volltexten verknüpft. Die Volltexte werden in der Originalsprache als HTML- oder pdf-Datei ausgegeben. Alle in gms publizierten Beiträge sind dauerhaft und gebührenfrei online verfügbar.

Die Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF) und ihre Fachgesellschaften stellen das Editorial Board, die Beiratsmitglieder (Scientific Committee) sowie die Gutachter für das Peer-Review-Verfahren. Die redaktionelle Arbeit und die Arbeitsorganisation (Workflow) liegt in den Händen der ZB Med. Das DIMDI verantwortet die technische Realisierung und die langfristige Archivierung der elektronischen Dokumente.

SOMED (SM78)

SOMED (Sozialmedizin) enthält Nachweise der internationalen Literatur aus den Gebieten Arbeitsmedizin, industrielle Toxikologie, öffentliches Gesundheitswesen, Gesundheitserziehung, Suchtkrankheiten, Rehabilitation, Epidemiologie und Medizinalstatistik, Umwelthygiene, -medizin und -toxikologie.

Quellen sind rund 700 internationale Zeitschriften, Bücher, deutsche Dissertationen und graue Literatur. Suchbar sind bibliografische Angaben, Deskriptoren und Abstracts (bei ca. 70 %).

CAB Abstracts (CV72)

CAB Abstracts enthält Nachweise der internationalen Literatur aus den Agrarwissenschaften einschließlich Tiermedizin, Biotechnologie, Ernährungs- und Forstwissenschaft, Lebensmittelkunde, Humanmedizin und verwandten Gebieten. Quellen sind ca. 14.000 internationale Zeitschriften, Bücher, Konferenzbeiträge, Patente, insbesondere aus Europa und Entwicklungsländern. Suchbar sind bibliografische Angaben, Institutsadressen, Deskriptoren und Abstracts (bei ca. 85 %).

ISTPB + ISTP/ISSHP (II 98)

Der Index to Scientific and Technical Proceedings (ISTP) und der Index to Social Sciences & Humanities Proceedings (ISSHP) enthalten Informationen über internationale Konferenzen zu Natur-/Biowissenschaften, Technik und Sozialwissenschaften.

Die Datenbank entspricht den gleichnamigen gedruckten Diensten des ISI – Thomson Scientific ab 1998. Nachgewiesen werden bibliografische Angaben, Konferenztitel, -ort, -zeitraum, Deskriptoren, Referenzen (seit 2000) und Abstracts (bei ca. 80 %).

ETHMED (ED93)

ETHMED (ETHik in der MEDizin) enthält Literaturnachweise zur biomedizinischen Ethik mit Schwerpunkt Ethik in der Medizin, überwiegend aus deutschsprachigen Ländern.

Quellen sind ca. 160 Zeitschriften, Bücher, Kongressberichte, Zeitungen, graue Literatur, Gesetze, Gerichtsentscheidungen und Verordnungen. Suchbar sind bibliografische Angaben, Deskriptoren und Abstracts (bei ca. 25 %).

GLOBAL Health (AZ72)

GLOBAL Health enthält Nachweise der internationalen Literatur zu übertragbaren Krankheiten (einschließlich Tropenkrankheiten, HIV-Infektionen), Epidemiologie und Gesundheitswesen.

Quellen sind Zeitschriften, Bücher, Bibliografien und Berichte. Suchbar sind bibliografische Angaben, Deskriptoren und Abstracts.

Deutsches Ärzteblatt (AR96)

Die Datenbank Deutsches Ärzteblatt ist eine Literaturliteraturdatenbank, deren Dokumente mit den zugehörigen Volltexten verknüpft sind. Sie enthält die Dokumente der gleichnamigen Zeitschrift des Deutschen Ärzte-Verlages seit 1996 mit bibliografischen Angaben und Schlagworten. Die Volltexte sind über eine Verlinkung auf die Webseite des Ärzteblatts kostenfrei verfügbar.

SCISEARCH (IS00)

SciSearch enthält Nachweise der weltweit veröffentlichten Literatur aus den gesamten reinen und angewandten Naturwissenschaften, Technik und Medizin. Die Datenbank entspricht dem Science Citation Index. Quellen sind ca. 5.900 internationale Zeitschriften. Suchbar sind bibliografische Angaben, Referenzen, Deskriptoren und Abstracts (bei ca. 65 %).

CCMed (CC00)

CCMed (Current Contents Medizin) enthält Literaturnachweise aus deutschsprachigen Zeitschriften zu Medizin und Gesundheitswesen ab dem Jahr 2000. Es werden ca. 900 Zeitschriften aus dem Bestand der ZB Med ausgewertet. CCMed enthält bibliografische Angaben und verlinkt zumeist auf das gescannte Inhaltsverzeichnis des entsprechenden Zeitschriftenhefts.

Social SciSearch (IN00)

Social SciSearch enthält Nachweise der internationalen Literatur zu Sozial- und Geisteswissenschaften, einschließlich Psychologie, Psychiatrie, Sozialmedizin und Wirtschaftswissenschaft. Die Datenbank entspricht dem Social Science Citation Index.

Quellen sind rund 1.700 internationale Zeitschriften aus dem Bereich der Sozial- und Verhaltenswissenschaften sowie relevante Beiträge aus etwa 3.300 internationalen naturwissenschaftlichen und technischen Zeitschriften. Suchbar sind bibliografische Angaben, Referenzen, Deskriptoren und Abstracts (seit 1992, bei ca. 35 %).

Karger-Verlagsdatenbank (KR03)

Die Karger-Verlagsdatenbank ist eine Literaturdatenbank mit bibliografischen Angaben, Schlagwörtern und englischen Abstracts von Artikeln aus 77 internationalen Zeitschriften des Karger-Verlags. Zu allen Hinweisen stehen kostenpflichtig die vollständigen Originalartikel als pdf-Datei zum sofortigen Download zur Verfügung. Das DIMDI bietet die Karger-Verlagsdatenbank in Zusammenarbeit mit der ZB Med an.

Kluwer-Verlagsdatenbank (KL97)

Die Kluwer-Verlagsdatenbank ist eine Literaturdatenbank mit bibliografischen Angaben, Schlagwörtern und englischen Abstracts von Artikeln aus 600 Zeitschriften des früheren Kluwer-Verlags. Zu allen Hinweisen stehen kostenpflichtig die vollständigen Originalartikel als pdf-Dateien zum sofortigen Download zur Verfügung.

Das DIMDI bietet die Kluwer-Verlagsdatenbank in Zusammenarbeit mit der ZB Med an.

Springer-Verlagsdatenbank (SP97)

Die Springer-Verlagsdatenbank enthält bibliografische Angaben, Schlagwörter und englische Abstracts von Artikeln aus 330 internationalen medizinischen Zeitschriften des Springer-Verlags.

Zu allen Hinweisen stehen kostenpflichtig die vollständigen Originalartikel als pdf-Datei zum sofortigen Download zur Verfügung. Das DIMDI bietet die Springer-Verlagsdatenbank in Kooperation mit der ZB Med an.

Springer-Verlagsdatenbank-PrePrint (SPPP)

Die Springer-Verlagsdatenbank-PrePrint enthält bibliografische Angaben, Schlagwörter und englische Abstracts von Artikeln aus 330 internationalen, medizinischen Zeitschriften des Springer-Verlags.

Neben der Springer-Verlagsdatenbank, die Hinweise zu schon gedruckten Publikationen enthält, bietet sie Dokumente hochaktuell bereits vor der Print-Publikation an. Die Identifizierung dieser Publikationen erfolgt mittels DOI (Digital Object Identifier), einem zitierbaren, dauerhaften Identifikations-Code. Zu allen Hinweisen können die vollständigen Originalartikel kostenpflichtig als pdf-Datei heruntergeladen werden. Das DIMDI bietet die Springer-Verlagsdatenbank-PrePrint in Zusammenarbeit mit der ZB Med an.

Thieme-Verlagsdatenbank (TV01)

Die Dokumente der Thieme-Verlagsdatenbank sind mit den zugehörigen kostenpflichtigen Volltexten verknüpft. Die Datenbank enthält Dokumente aus derzeit ca. 120 medizinischen und wissenschaftlichen Zeitschriften des Thieme-Verlags seit 2002 (einzelne Zeitschriftentitel auch früher).

Sie beinhaltet die bibliografischen Angaben und Abstracts (bei ca. 70 %). Die Volltexte werden in der Originalsprache (Englisch, Deutsch, Französisch) kostenpflichtig als pdf-Datei ausgegeben.

Eine weitere Besonderheit stellt die Verknüpfung der Volltexte mit entsprechenden Publikationshinweisen aus anderen Literaturdatenbanken wie MEDLINE oder EMBASE dar.

Das DIMDI bietet die Thieme-Verlagsdatenbank in Kooperation mit der ZB Med an.

Derwent Drug File (DD83)

Derwent Drug File enthält Literaturnachweise aus über 40 Ländern zu Arzneimitteln und pharmazeutischen Wissenschaften. Die Dokumente enthalten bibliografische Angaben, inhaltsbeschreibende Schlüsselwörter und englischsprachige Zusammenfassungen der Originaldokumente.

International Pharmaceutical Abstracts (IA70)

International Pharmaceutical Abstracts (IPA) enthält Literaturnachweise zu Pharmazie, Pharmakologie und Toxikologie. Quellen sind internationale Zeitschriften und Bücher. Suchbar sind bibliografische Angaben, Deskriptoren und Abstracts (bei über 95 %).

Die Datenbanken ME, EM, BA, II, IS, IN wurden von Art & Data Communication in Absprache mit der DAHTA des DIMDI erst ab dem Jahr 2000 bzw. 1998 (II98) geöffnet.

9.3 Suchstrategie

Die Dokumentation der Suchstrategie erfolgte durch Art & Data Communication im Auftrag der DAHTA des DIMDI. In Tabelle 43: Suchstrategie sind die Suchstrategie einschließlich der Zwischenergebnisse, booleschen Verknüpfungen und Auswahl der Datenbanken dargestellt. Diese Dokumentation wurde unverändert in die Tabelle übernommen.

Tabelle 43: Suchstrategie

	NO	HITS	Search Expression
C=	1	42924972	INAHTA; DAHTA; NHSEED; CDAR94; CDSR93; ME00; EM00; CB85; BA00; MK77; CCTR93; GA03; SM78; CV72; II98; ED93; AZ72; AR96; EA08; IS00; CC00; IN00; KR03; KL97; SP97; SPPP; TV01; DD83; IA70
S=	2	48219	ANTIHYPERTENSIVE AGENT#/(TI; AB; CT; CTG; ET; ETG; UT; UTG)
	3	35364	ANTIHYPERTENSIVE DRUG#/(TI; AB; CT; CTG; ET; ETG; UT; UTG)
	4	5576	CT=ANTIHYPERTENSIVE AGENTS/QF=(ADVERSE EFFECTS; ADVERSE DRUG REACTION)
	5	221	CT=ANTIHYPERTENSIVE AGENTS/QF=(TOXICITY; DRUG TOXICITY; POISONING)
	6	79093	CT=HYPOTENSIVES
	7	22170	CT=ANTIHYPERTENSIVES
	8	716	BLUTDRUCKSENKER OR ANTIHYPERTENSIVA OR ANTIHYPERTENSIVUM
	9	2795	HYPERTENSION?, TREATMENT
	10	8927	HYPERTENSION?, THERAPY
	11	48517	CT=HYPERTENSION/QF=(DRUG THERAPY)
	12	14845	ANTIHYPERTENSIVE # THERAPY
	13	14069	BLOOD PRESSURE CONTROL
	14	17175	BLOOD PRESSURE REGULATION
	15	9228	HIGH BLOOD PRESSURE AND (THERAPY OR TREATMENT)
	16	155279	2 OR 3 OR 4 OR 5 OR 6 OR 7 OR 8
	17	9409	9 OR 10 OR 11 OR 12 OR 13 OR 14 OR 15
	18	32173	16 AND 17
	19	1108	ACE-HEMMER OR ACE HEMMER
	20	50622	ACE INHIBITOR# OR ACE-INHIBITOR#
	21	50886	ANGIOTENSIN-CONVERTING ENZYME INHIBITOR# OR ANGIOTENSIN CONVERTING ENZYME INHIBITOR#
	22	73737	CAPTOPRIL OR ENALAPRIL OR LISINOPRIL OR RAMIPRIL OR PERINDOPRIL
	23	125022	19 OR 20 OR 21 OR 22
	24	51289	BETA-BLOCKER# OR BETA BLOCKER#
	25	143	BETA#REZEPTORENBLOCKER
	26	4	ADRENO#REZEPTORENBLOCKER
	27	513	BETA-ADRENERGIC RECEPTOR BLOCKER#
	28	13950	ADRENERGIC BETA-ANTAGONIST#
	29	51090	CT=ADRENERGIC BETA-ANTAGONISTS
	30	1483	CT=ADRENERGIC BETA-ANTAGONISTS/QF=(ADVERSE EFFECTS; POISONING; TOXICITY)
	31	11121	BETA-ADRENERGIC ANTAGONIST#
	32	38028	BETA-ADRENERGIC RECEPTOR BLOCKING AGENT#

Tabelle 43: Suchstrategie – Fortsetzung

33	399	BETA-ADRENOBLOCKER#
34	66	ADRENERGIC BETA-BLOCKER#
35	98405	24 OR 25 OR 26 OR 27 OR 28 OR 29 OR 30 OR 31 OR 32 OR 33 OR 34
36	2	BETA1-SELECTIVE-ADRENORECEPTOR ANTAGONIST#
37	6	BETA-1-SELECTIVE-ADRENORECEPTOR ANTAGONIST#
38	6	BETA(1)-SELECTIVE-ADRENORECEPTOR ANTAGONIST#
39	6	BETA (1)-SELECTIVE-ADRENORECEPTOR ANTAGONIST#
40	5	BETA-1-SELECTIVE ADRENERGIC RECEPTOR BLOCKER#
41	5	BETA (1)-SELECTIVE ADRENERGIC RECEPTOR BLOCKER#
42	0	BETA-1-SELECTIVE ADRENERGIC RECEPTOR BLOCKING AGENT#
43	159	BETA 1-SELECTIVE-BLOCKER#
44	159	BETA (1)-SELECTIVE BLOCKER#
45	106	BETA 1-SELECTIVE ANTAGONIST#
46	13	BETA 1-SELECTIVE BLOCKING AGENT#
47	107	SELECTIVE BETA 1-BLOCKER#
48	4	SELECTIVE BETA 1-BLOCKING AGENT#
49	52	SELECTIVE BETA 1-ANTAGONIST#
50	8	SELECTIVE BETA 1-ADRENERGIC RECEPTOR BLOCKER#
51	0	SELECTIVE BETA 1-ADRENERGIC RECEPTOR BLOCKING AGENT#
52	118	SELECTIVE BETA 1-ADRENOCEPTOR ANTAGONIST#
53	56945	ATENOLOL OR CELIPROLOL OR ENMOLOL OR NEBIVOLOL OR BISOPROLOL OR METOPROLOL OR ACEBUTOLOL
54	57128	36 OR 37 OR 38 OR 39 OR 40 OR 41 OR 42 OR 43 OR 44 OR 45 OR 46 OR 47 OR 48 OR 49 OR 50 OR 52 OR 53
55	5	NON#SELECTIVE BETA#BLOCKER#
56	19	NON-SELECTIVE BETA#BLOCKER#
57	141	NON-SELECTIVE BETA-ADRENOCEPTOR ANTAGONIST#
58	122	NONSELECTIVE BETA-ADRENOCEPTOR ANTAGONIST#
59	48	NONSELECTIVE BETA-ANTAGONIST#
60	33	NON-SELECTIVE BETA-ANTAGONIST#
61	27800	CARVEDILOL OR SOTALOL OR PINODOLOL OR OXPRENOLOL OR ALPRENOLOL OR PROPRANDOL
62	28108	55 OR 56 OR 57 OR 58 OR 59 OR 60 OR 61
63	3530	ANGIOTENSIN-II-ANTAGONIST#
64	5604	ANGIOTENSIN-2-ANTAGONIST#
65	5425	ANGIOTENSIN-II-RECEPTOR BLOCKER#
66	76	ANGIOTENSIN-2-RECEPTOR BLOCKER#
67	5323	ANGIOTENSIN-II-RECEPTOR ANTAGONIST#
68	4148	ANGIOTENSIN-2-RECEPTOR ANTAGONIST#
69	32	ANGIOTENSIN-II-RECEPTOR BLOCKING AGENT#
70	0	ANGIOTENSIN-2-RECEPTOR BLOCKING AGENT#
71	2968	CT=ANGIOTENSIN RECEPTORS/QF=(ANTAGONISTS & INHIBITORS)
72	5066	ANGIOTENSIN-II-TYPE 1 RECEPTOR BLOCKER#
73	17	ANGIOTENSIN-2-TYPE 1 RECEPTOR BLOCKER#
74	1450	ANGIOTENSIN-II-TYPE 1 RECEPTOR ANTAGONIST#
75	5	ANGIOTENSIN-2-TYPE 1 RECEPTOR ANTAGONIST#
76	28	ANGIOTENSIN-II-RECEPTOR-SUBTYPE-1-ANTAGONIST#
77	498	ANGIOTENSIN-II-AT-1-RECEPTOR-ANTAGONIST#
78	7	TYPE 1 ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKER#
79	12096	ANGIOTENSIN RECEPTOR ANTAGONIST#
80	8186	ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKER#
81	75	ANGIOTENSIN RECEPTOR BLOCKING AGENT#
82	643	SARTAN#

Tabelle 43: Suchstrategie – Fortsetzung

83	48079	VALSARTAN OR CANDESARTAN OR LOSARTAN OR IRBESARTAN
84	1400	AT 1 ANTAGONIST#
85	1071	AT1 ANTAGONIST#
86	2066	AT 1 RECEPTOR ANTAGONIST#
87	2946	AT1 RECEPTOR ANTAGONIST#
88	803	AT 1 RECEPTOR BLOCKER#
89	1205	AT1 RECEPTOR BLOCKER#
90	3	AT 1 RECEPTOR BLOCKING AGENT#
91	8	AT1 RECEPTOR BLOCKING AGENT#
92	70886	63 OR 64 OR 64 OR 66 OR 67 OR 68 OR 69 OR 70 OR 71 OR 72 OR 73 OR 74 OR 75 OR 76 OR 77 OR 78 OR 79 OR 80 OR 81 OR 82 OR 83 OR 84 OR 85 OR 86 OR 87 OR 88 OR 89 OR 90 OR 91
93	25505	DIURETIC AGENT#
94	68263	DIURETICS
95	5855	DIURETIC DRUG#
96	6739	CT=DIURETICS
97	7	CT=DIURETIC AGENTS
98	19967	CT=DIURETIC AGENT
99	2372	CT=DIURETIC AGENT/QF=(ADVERSE EFFECTS; ADVERSE DRUG REACTION)
100	95	CT=DIURETIC AGENT/QF=(POISONING; TOXICITY; DRUG TOXICITY)
101	117	CT=DIURETICS/QF=(POISONING; TOXICITY; DRUG TOXICITY)
102	3139	CT=DIURETICS/QF=(ADVERSE EFFECTS; ADVERSE DRUG REACTION)
103	6034	DIURETIKA OR DIURETIKUM
104	4844	CTG=DIURETIK##
105	635	DIURETIK##/(TI;AB)
106	4918	THIAZIDE DIURETIC AGENT#
107	4912	CT=THIAZIDE DIURETIC AGENT
108	2696	THIAZIDE DIURETICS
109	1223	CT=THIAZIDE DIURETICS
110	5190	CT=THIAZIDES
111	9572	CHLORTALIDON# OR CLOPAMID# OR INDAPAMID# OR MEFRUSID# OR METOLAZON# OR XIPAMID#
112	21819	HYDROCHLOROTHIAZID#
113	2726	BENZTHIAZID# OR CHLOROTHIAZID# OR HYDROFLUMETHIAZID# OR METHYLCHLOTHIAZID# POLYTHIAZID# OR TRICHLORMETHIAZID#
114	1207	POTASSIUM-SPARING DIURETIC#
115	16	KALIUM#SPARENDE# DIURETIK##
116	19446	AMILORID# OR TRIAMTEREN#
117	94552	93 OR 94 OR 95 OR 96 OR 97 OR 98 OR 99 OR 100 OR 101 OR 102 OR 103 OR 104 OR 105 OR 106
118	482	KALZIUMANTAGONIST##
119	465	CALCIUMANTAGONIST##
120	71463	CALCIUM-ANTAGONIST##
121	50000	CT=CALCIUM-ANTAGONISTS
122	0	CT=CALCIUM-ANTAGONISTS/QF=(ADVERSE EFFECTS; ADVERSE DRUG REACTION)
123	43904	CALCIUM CHANNEL BLOCKER#
124	32563	CT= CALCIUM CHANNEL BLOCKERS
125	3361	CT=CALCIUM CHANNEL BLOCKERS/QF=(ADVERSE EFFECTS; ADVERSE DRUG REACTION)
126	71023	CALCIUM ANTAGONIST#
127	52465	CT=CALCIUM ANTAGONISTS
128	0	CT=CALCIUM ANTAGONISTS/QF=(ADVERSE EFFECTS; ADVERSE DRUG REACTION)

Tabelle 43: Suchstrategie – Fortsetzung

129	1549	CA-CHANNEL BLOCKER#
130	19460	CALCIUM CHANNEL BLOCKING AGENT#
131	19007	CT=CALCIUM CHANNEL BLOCKING AGENT#
132	1318	DIHYDROPYRIDIN# CALCIUM CHANNEL BLOCKER#
133	1272	DIHYDROPYRIDIN# AND CALCIUM CHANNEL BLOCKER#/SAME SENT
134	3747	DIHYDROPYRIDIN# AND CALCIUM CHANNEL BLOCKER#/SAME SENT
135	3951	DIHYDROPYRIDIN# AND CALCIUM ANTAGONIST#/SAME SENT
136	13	BENZOTHIAZEPIN# CALCIUM CHANNEL BLOCKER#
137	20	BENZOTHIAZEPIN# CALCIUM ANTAGONIST#
138	171	BENZOTHIAZEPIN# AND CALCIUM CHANNEL BLOCKER#/SAME SENT
139	204	BENZOTHIAZEPIN# AND CALCIUM ANTAGONIST#
140	12	PHENYLALKYLAMIN## CALCIUM CHANNEL BLOCKER#
141	36	PHENYLALKYLAMIN## CALCIUM ANTAGONIST#
142	189	PHENYLALKYLAMIN## AND CALCIUM CHANNEL BLOCKER#/SAME SENT
143	236	PHENYLALKYLAMIN## AND CALCIUM ANTAGONIST#/SAME SENT
144	50859	VERAPAMIL?
145	26004	DILTIAZEM?
146	49276	NIFEDIPIN?
147	6764	NITRENDIPIN OR FELODIPIN OR NISOLDIPIN OR AMLODIPIN OR ISRADIPIN
148	160305	118 OR 119 OR 120 OR 121 OR 122 OR 123 OR 124 OR 125 OR 126 OR 127 OR 128 OR 129 OR 130 OR 131 OR 132 OR 133 OR 134 OR 135 OR 136 OR 137 OR 138 OR 139 OR 140 OR 141 OR 142 OR 143 OR 145 OR 146 OR 147
149	42	ALPHA1 RECEPTOR BLOCKER#
150	85	ALPHA 1 RECEPTOR BLOCKER#
151	64	ALPHA1-ADRENOCEPTOR BLOCKER#
152	113	ALPHA 1-ADRENOCEPTOR BLOCKER#
153	898	ALPHA1-ADRENOCEPTOR ANTAGONIST#
154	1716	ALPHA 1-ADRENOCEPTOR ANTAGONIST#
155	10	ALPHA#1-ADRENORECEPTOR BLOCKER#
156	28	ALPHA 1-ADRENORECEPTOR BLOCKER#
157	10	ALPHA1 ADRENORECEPTOR BLOCKER#
158	28	ALPHA 1-ADRENORECEPTOR BLOCKER#
159	145	ALPHA 1-ADRENORECEPTOR ANTAGONIST#
160	4626	ALPHA-BLOCKER#
161	170	ALPHA-ADRENOCEPTOR BLOCKER#
162	26	ALPHA-ADRENORECEPTOR BLOCKER#
163	4723	ADRENERGIC ALPHA-ANTAGONIST#
164	9442	CT=ADRENERGIC ALPHA-ANTAGONISTS
165	1209	CT=ADRENERGIC ALPHA-ANTAGONISTS/QF=(ADVERSE EFFECTS; ADVERSE DRUG REACTION)
166	34031	CLONIDINE
167	1418	DIHYDRALAZINE
168	1115	ALPHA-METHYLDOPA
169	2228	MOXONIDINE
170	4270	MINOXIDIL
171	7591	149 OR 150 OR 151 OR 152 OR 153 OR 154 OR 155 OR 156 OR 157 OR 158 OR 159 OR 160 OR 161 OR 162
172	10377	CT=DIABETES MELLITUS/QF=(PREVENTION; SIDE EFFECT; DEVELOPMENT; ETIOLOGY)
173	26095	DIABETES MELLITUS AND SIDE EFFECT#/SAME SENT
174	51194	DIABETES MELLITUS AND PREVENTION/SAME SENT
175	56044	DIABETES MELLITUS AND DEVELOPMENT/SAME SENT
176	58635	DIABETES MELLITUS AND ETIOLOGY/SAME SENT

Tabelle 43: Suchstrategie – Fortsetzung

177	11033	NIDDM
178	49476	NON-INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS
179	7642	DIABETES, ONSET
180	2154	NEW ONSET DIABETES
181	718	NIDDM AND SIDE EFFECT#/SAME SENT
182	911	NIDDM AND PREVENTION/SAME SENT
183	1258	NIDDM AND DEVELOPMENT/SAME SENT
184	551	NIDDM AND ETIOLOGY/SAME SENT
185	7678	NON-INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS AND SIDE EFFECT#/SAME SENT
186	7122	NON-INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS AND PREVENTION/SAME SENT
187	7326	NON-INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS AND DEVELOPMENT/SAME SENT
188	9961	NON-INSULIN-DEPENDENT DIABETES MELLITUS AND ETIOLOGY/SAME SENT
189	599	DIABETES, ONSET AND SIDE EFFECT#/SAME SENT
190	846	DIABETES, ONSET AND PREVENTION/SAME SENT
191	1482	DIABETES, ONSET AND DEVELOPMENT/SAME SENT
192	1107	DIABETES, ONSET AND ETIOLOGY/SAME SENT
193	81765	DIABETES MELLITUS, TYPE 2
194	4597	DIABETES MELLITUS, TYPE II
195	3022	DIABETES MELLITUS, TYPE 2 AND SIDE EFFECT#/SAME SENT
196	265	DIABETES MELLITUS, TYPE II AND SIDE EFFECT#/SAME SENT
197	10737	DIABETES MELLITUS, TYPE 2 AND PREVENTION/SAME SENT
198	349	DIABETES MELLITUS, TYPE II AND PREVENTION/SAME SENT
199	4514	DIABETES MELLITUS TYPE 2 AND DEVELOPMENT/SAME SENT
200	70	DIABETES MELLITUS TYPE II AND DEVELOPMENT/SAME SENT
201	7330	DIABETES MELLITUS TYPE 2 AND ETIOLOGY/SAME SENT
202	70	DIABETES MELLITUS TYPE II AND ETIOLOGY/SAME SENT
203	726	DIABETOGENIC EFFECT#
204	158982	172 OR 173 OR 174 OR 175 OR 176 OR 179 OR 180 OR 181 OR 182 OR 183 OR 184 OR 185 OR 186 OR 187 OR 188 OR 189 OR 190 OR 191 OR 192 OR 195 OR 196 OR 197 OR 198 OR 199 OR 200 OR 201 OR 202 OR 203
205	3676	18 AND 204
206	3456	17 AND 23 AND 204
207	2681	17 AND 35 AND 204
208	1497	17 AND 54 AND 204
209	261	17 AND 62 AND 204
210	3157	17 AND 92 AND 204
211	2508	17 AND 117 AND 204
212	2634	17 AND 148 AND 204
213	75	17 AND 171 AND 204
214	6741	205 OR 206 OR 207 OR 208 OR 209 OR 210 OR 211 OR 212 OR 213
215	2814	214 AND (ADVERSE EFFECT# OR ADVERSE DRUG REACTION# OR ADVERSE REACTION#)
216	2685	215 AND LA=(ENGL OR GERM)
217	2560	check duplicates: unique in s=216
218	2560	217 AND PY>=1966
219	2499	217 AND PY>=2000
220	0	218 AND CT D TECHNOLOGY ASSESSMENT, BIOCHEMICAL
221	1	218 AND CT D BIOMEDICAL TECHNOLOGY ASSESSMENT
222	0	218 AND CT=EVALUATION STUDIES AND CT D TECHNOLOGY
223	0	218 AND HEALTH CARE, TECHNOLOGY ASSESS?

Tabelle 43: Suchstrategie – Fortsetzung

224	0	218 AND HEALTH TECHNOLOGY ASSESS?
225	0	218 AND HEALTH CARE TECHNOLOGY EVALUAT?
226	0	218 AND HEALTH TECHNOLOGY EVALUAT?
227	1	218 AND BIOMEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
228	0	218 AND HTA
229	0	218 AND MEDICAL, TECHNOLOGY ASSESS?
230	1	218 AND TECHNOLOGY, ASSESS? ? BIOMEDICAL?
231	0	218 AND TECHNOLOGI?, BEWERT?
232	0	218 AND TECHNOLOGI?, BEURTEIL?
233	0	218 AND EVALUATION#, MEDICAL?
234	0	218 AND EVALUATION?, BIOMEDICAL?
235	0	218 AND EVALUATION#, HEALTH CARE
236	1	220 OR 221 OR 222 OR 223 OR 224 OR 225 OR 226 OR 227 OR 228 OR 229 OR 230 OR 231 OR 232 OR 233 OR 234 OR 235
237	4	218 AND CT=REVIEW LITERATURE
238	178	218 AND CT=SYSTEMATIC REVIEW
239	0	218 AND CT=UEBERSICHTSARBEIT
240	4	218 AND CT=REVIEW LITERATURE
241	1158	218 AND DT=REVIEW, ACADEMIC
242	97	218 AND REVIEW/TI
243	0	218 AND REVIEW LITERATURE
244	0	218 AND REVIEW SYSTEMATIC
245	0	218 AND REVIEW ACADEMIC
246	12	218 AND LITERATURE REVIEW#
247	182	218 AND SYSTEMATIC REVIEW#
248	0	218 AND ACADEMIC REVIEW
249	0	218 AND (UEBERSICHTSARBEIT OR ÜBERSICHTSARBEIT)
250	1227	237 OR 238 OR 239 OR 240 OR 241 OR 242 OR 243 OR 244 OR 245 OR 246 OR 247 OR 248 OR 249
251	253	218 AND CT=META ANALYSIS
252	268	218 AND META-ANALYSIS
253	254	218 AND CT=META-ANALYSIS
254	3	218 AND DT=META-ANALYSIS
255	279	218 AND (METAANALYS? OR META ANALYS? OR META#ANALYS?)
256	279	251 OR 252 OR 253 OR 254 OR 255
257	1267	250 OR 256
258	42	218 AND DT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
259	245	218 AND CT=RANDOMIZED CONTROLLED TRIAL
260	0	218 AND CTG=RANDOMISIERUNG
261	21	218 AND CT D RANDOM ALLOCATION
262	2	218 AND CT=ALLOCATION, RANDOM
263	7	218 AND CT=SINGLE BLIND PROCEDURE
264	2	218 AND CT=SINGLE BLIND METHOD
265	104	218 AND CT D DOUBLE BLIND PROCEDURE
266	23	218 AND CT=DOUBLE BLIND METHOD
267	678	218 AND CT D PLACEBO?
268	20	218 AND CT D CROSS-OVER STUDIES
269	19	218 AND CT=CROSSOVER PROCEDURE
270	4	218 AND RCT
271	377	218 AND (RANDOMISIERUNG? CONTROLLED? TRIAL? OR RANDOMISIERUNG? CONTROLLED? STUD?)
272	290	218 AND (RANDOMISIERUNG? CLINICAL? TRIAL? OR RANDOMISIERUNG? CLINICAL? STUD?)
273	454	218 AND (RANDOMISIERUNG? STUD? OR RANDOMISIERUNG? TRIAL?)

Tabelle 43: Suchstrategie – Fortsetzung

	274	23	218 AND (RANDOMISIERT? ? STUDIE? OR RANDOMISIERT? ? VERSUCH?)
	275	26	218 AND (RANDOM? ? ALLOCAT? OR ALLOCAT? ? RANDOM?)
	276	14	218 AND (SINGLE#BLIND? OR SINGLE BLIND?)
	277	158	218 AND (DOUBLE#BLIND? OR DOUBLE BLIND?)
	278	0	218 AND (TRIPLE#BLIND OR TRIPLE BLIND)
	279	0	218 AND EINFACH? ? BLIND?
	280	0	218 AND DOPPEL? ? ?BLIND?
	281	0	218 AND DREIFACH? ? BLIND?
	282	197	218 AND ?BLIND#### AND (STUD? OR TRIAL? OR VERSUCH?)
	283	0	218 AND ZUFALL?
	284	23	218 AND (CROSS#OVER? OR CROSS OVER?)
	285	0	218 AND (ÜBERKREUZ? OR UEBERKREUZ?)
	286	752	218 AND (PLACEBO OR PLAZEBO)
	287	752	218 AND (PLACEBO? OR PLAZEBO?)
	288	9	218 AND MASK?
	289	1022	258 OR 259 OR 261 OR 262 OR 263 OR 265 OR 266 OR 267 OR 268 OR 269 OR 270 OR 271 OR 272 OR 273 OR 274 OR 275 OR 276 OR 277 OR 282 OR 284 OR 286 OR 287 OR 288
	290	60	218 AND (DT=CCT OR DT=CLINICAL TRIAL)
	291	264	218 AND CT D CONTROLLED CLINICAL TRIAL
	292	25	218 AND CTG D KONTROLLIERTE KLINISCHE STUDIEN
	293	4	218 AND CCT
	294	476	218 AND (CONTROLLED? ? CLINICAL? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? CLINICAL? ? STUD?)
	295	2	218 AND (KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? KLINISCH? ? VERSUCH?)
	296	704	218 AND (CONTROLLED? ? TRIAL? OR CONTROLLED? ? STUD?)
	297	25	218 AND (KONTROLLIERT? ? STUDIE? OR KONTROLLIERT? ? VERSUCH?)
	298	716	290 OR 291 OR 292 OR 293 OR 294 OR 295 OR 296 OR 297
	299	74	218 AND CT D PROSPECTIVE STUD?
	300	14	218 AND CTG=PROSPEKTIVE STUDIEN
	301	94	218 AND PROSPE %TIVE (STUD? OR TRIAL?)
	302	94	299 OR 300 OR 301
	303	1260	289 OR 298
	304	1063	289 OR 302
	305	750	298 OR 302
	306	1281	289 OR 298 OR 302
	307	0	218 AND CT D (TRIAL OR TRIALS)
	308	0	218 AND CT=(STUDY OR STUDIES)
	309	0	218 AND DT=VALIDATION STUDIES
	310	0	218 AND DT=REPORT
	311	56	218 AND DT=CLINICAL TRIAL
	312	1	218 AND EVALUATION STUDIES
	313	0	218 AND DT=(RESEARCH ARTICLE OR RESEARCH-ARTICLE)
	314	0	218 AND DT=MULITCENTER STUDY
	315	0	218 AND DT=TECHNICAL REPORT
	316	1173	218 AND (STUDY OR STUDIE?)
	317	1690	218 AND (TRIAL? OR VERSUCH?)
	318	475	218 AND REPORT?
	319	0	218 AND RESEARCH ARTICLE?
	320	0	218 AND TECHNICAL REPORT?
	321	2221	311 OR 312 OR 316 OR 317 OR 318

Tabelle 43: Suchstrategie – Fortsetzung

322	2402	236 OR 257 OR 306 OR 321
323	5	219 AND CT D ECONOMICS
324	2	219 AND CTG D ÖKONOMIE
325	10	219 AND CT D SOCIOECONOMICS
326	1	219 AND CT D MODELS, ECONOMIC
327	352	219 AND CT D ECONOMIC ASPECT
328	330	219 AND CT D ECONOMICS, MEDICAL
329	330	219 AND CT D HEALTH ECONOMICS
330	284	219 AND CT D COST?
331	2	219 AND CTG D KOSTEN?
332	113	219 AND CT D EFFICIENCY?
333	37	219 AND CT D COST ANALYSIS
334	318	219 AND (ECONOMI? OR OEKONOMI?)
335	0	219 AND GESUNDHEITSOEKONOMIE
336	4	219 AND EFFICIENC?
337	9	219 AND ECONOMIC EVALUATION?
338	0	219 AND HEALTH CARE FINANCING?
339	72	219 AND (COST? ? BENEFIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? O ANALYS?))
340	2	AND (COST? ? UTILIT? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYS?))
341	120	219 AND (COST? ? EFFECTIVENESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYS?))
342	15	219 AND (COST? ? EVALUATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYS?))
343	0	219 AND (COST? ? EFFICIENC? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYS?))
344	74	219 AND (COST? ? CONTROL? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYS?))
345	2	219 AND (COST? ? MINIMI %ATION? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYS?))
346	18	219 AND (COST? ? ILLNESS? AND (STUD? OR TRIAL? OR RATIO? OR ANALYS?))
347	161	219 AND (COST? ? ANALYS? AND (STUD? OR TRIAL?))
348	1	219 AND (KOSTEN? ? NUTZEN? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
349	0	219 AND (KOSTEN? ? NUTZWERT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
350	0	219 AND (KOSTEN? ? WIRKSAMKEIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
351	0	219 AND (KOSTEN? ? EFFEKTIVIT? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
352	0	219 AND (KOSTEN? ? EFFIZIENZ? AND (STUDIE? OR ANALYSE?))
353	1	219 AND (KOSTEN? ? ANALYSE?) AND STUDIE?
354	511	323 OR 324 OR 325 OR 326 OR 327 OR 328 OR 329 OR 330 OR 331 OR 332 OR 333 OR 334 OR 336 OR 339 OR 340 OR 341 OR 342 OR 344 OR 345 OR 346 OR 347 OR 348 OR 353
355	0	219 AND CT=PHARMACOECONIMICS
356	213	219 AND (PHARMACOECONOMIC? OR PHARMAKOOEKONOMI?)
357	511	354 OR 356
358	10	219 AND CT D ETHICS
359	1	219 AND CT D MORALS
360	7	219 AND CT D INFORMED CONSENT
361	1	219 AND CT=MORALITY
362	0	219 AND CT=SOCIAL JUSTICE
363	21	219 AND CT=HEALTH SERVICES ACCESSIBILITY
364	10	219 AND CT=HEALTH CARE ACCESS
365	0	219 AND CT=FREEDOM
366	0	219 AND CT=ALTRIUSM

Tabelle 43: Suchstrategie – Fortsetzung

	367	0	219 AND CT=HUMAN RIGHTS
	368	6	219 AND ETHIC?
	369	0	219 AND BIOETHI?
	370	0	219 AND HUMAN RIGHTS
	371	1	219 AND PATIENT# RIGHT#
	372	1	219 AND CONSUMER?
	373	1	219 AND MORAL?
	374	0	219 AND JUSTICE
	375	2	219 AND AUTONOMY
	376	0	219 AND BENEFICIENC?
	377	0	219 AND ETHIK?
	378	0	219 AND ETHISCH##
	379	0	219 AND MENSCHENRECHTE
	380	0	219 AND RECHTSPRECHUNG
	381	0	219 AND JURISDICTION
	382	2	219 AND LEGAL?
	383	44	358 OR 359 OR 360 OR 361 OR 363 OR 364 OR 368 OR 371 OR 372 OR 373 OR 375 OR 382
	384	2402	322
	385	511	357
	386	44	383
	387	2431	384 OR 385 OR 386

9.4 Checklisten

Checkliste Metaanalysen und systematische Reviews

Bewertung von Metaanalysen und systematischen Reviews (QUORUM)

Überschrift	Zwischen-überschrift	Beschreibung	(J/N)	Punkte
Titel		Dokument als Meta-Analyse (oder systematische Übersichtsarbeit) von RCTs kenntlich machen		
Abstract		Strukturiertes Format verwenden		
		Beschreibend:		
		Explizite klinische Fragestellung		
		Datenbanken und andere Quellen		
	Review-Methodik	Selektionskriterien (z. B. Population, Intervention, Zielgröße und Studiendesign); Methoden zur Validitätsbewertung, Datenabstraktion, Studieneigenschaften und quantitative Datensynthese in zur Re-Analyse ausreichendem Detail		
	Ergebnisse	Eigenschaften ein- und ausgeschlossener RCTs; quantitative und qualitative Ergebnisse (z. B. geschätzter Therapieeffekt mit Konfidenzintervall); sowie Subgruppenanalysen		
	Schlussfolgerung	Wesentliche Ergebnisse		
		Beschreibend:		
Einleitung		Beschreibung des klinischen Problems, des biologischen Rationals für die untersuchte Intervention sowie unter Begründung für die Reviewerstellung		
Methodik	Literatursuche	Detaillierte Angabe zu Informationsquellen, z. B. Datenbanken, Register, persönliche Sammlungen, Expertenhinweise, Agenturen und Handsuche) und jeglicher Art von Einschränkung (Erhebungszeitraum, Publikationsstatus, Sprache)		
	Studienauswahl	Ein- und Ausschlusskriterien (Definition Population, Intervention Hauptzielgrößen und des Studiendesign)		
	Validitätsbeurteilung	Verwendete Kriterien und Methoden (z. B. Verblindung, bei der Qualitätsbewertung, Art der Bewertung, Befunde)		
	Datenabstraktion	Verwendete Methode (z. B. unabhängige und/oder doppelte Datenerhebung)		

Bewertung von Metaanalysen und systematischen Reviews – Fortsetzung

	Studieneigenschaften	Studiendesign, Eigenschaften der Studienteilnehmer, Intervention en detail; Definition der Zielgrößen, Bewertung der klinischen Heterogenität, Rational aller a-priori geplanten Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen; Bewertung des Publikationsbias		
	Quantitative Datensynthese	Verwendete Maßzahl zur Schätzung des Behandlungseffekts (RR); Methode zur Zusammenfassung der Ergebnisse (statistische Tests und Konfidenzintervalle); Umgang mit fehlenden Daten; Bewertung der statistischen Heterogenität; Rational aller a-priori geplanten Sensitivitäts- und Subgruppenanalysen; Bewertung des Publikationsbias		
Ergebnisse	Trial flow	Profil, das den Umgang mit Studien beschreibt (siehe Flussdiagramm)		
	Studieneigenschaften	Eigenschaften der Einzelstudien (z. B. Alter der Patienten, Studiengröße, Intervention, Dosis, Dauer, Nachbeobachtungszeitraum)		
	Quantitative Datensynthese	Grad der Übereinstimmung bei Studienausswahl und Qualitätsbewertung; Angabe einfacher zusammenfassender Ergebnisse (je Studie pro Behandlungsgruppe, für jede Hauptzielgröße); Angabe der notwendigen Daten zur Schätzung von Behandlungseffekt und Konfidenzintervallen gemäß Intention-to-treat Analyse (z. B. 2x2 Tabelle bei binären Zielgrößen bzw. Mittelwert und Standardabweichung, Anteile)		
Diskussion		Zusammenfassung der wesentlichen Ergebnisse; Diskussion klinischer Schlussfolgerungen auf Grund interner und externer Validität; Interpretation der Ergebnisse im Vergleich zu anderer vorhandener Evidenz; Beschreibung möglicher Verzerrungen im Prozess der Reviewerstellung (z. B. Publikationsbias); Vorschlag zukünftiger Forschungsinhalte		

Checkliste randomisierte kontrollierte Studien (RCT)**Jadad-Score**

Der Jadad-Score dient als Hilfe zur schnellen Einschätzung eines RCT.

Jadad bezeichnet Studien mit einem Score von unter 3 als Studien schlechter Qualität.

Zur Biasvermeidung sollte die Bewertung von mindestens zwei Personen durchgeführt werden.

Bewertung					Ja/Nein	Punkte
+1	Ja	Wurde die Studie als randomisiert beschrieben?	nein	+0		
+1	Ja	War die Randomisierung sachgerecht?	Nein	-1		
Verblindung						
+1	Ja	Wurde die Studie als doppelblind beschrieben?	Nein	+0		
+1	Ja	War die Verblindung sachgerecht?	Nein	-1		
		Drop-outs				
*1	Ja	Wurden Ausfälle begründet?	Nein	+0		

Checkliste zur Beurteilung methodischen Qualität von gesundheitsökonomischen Verfahren

Checkliste gesundheitsökonomische Studien

Checkliste methodische Qualität		
	1= Kriterium erfüllt 1/2 = Kriterium teilweise erfüllt 0= Kriterium nicht erfüllt nr = nicht relevant	1 1/2 0 nr
Fragestellung		
1. Wurde die Fragestellung präzise formuliert? 2. Wurde der medizinische und ökonomische Problemkontext ausreichend dargestellt?		
Evaluationsrahmen		
3. Wurden alle in die Studie einbezogenen Technologien hinreichend detailliert beschrieben? 4. Wurden alle im Rahmen der Fragestellung relevanten Technologien begründet? 5. Wurde die Auswahl der Vergleichstechnologien schlüssig begründet? 6. Wurden die Zielpopulationskriterien klar beschrieben? 7. Wurde ein für die Fragestellung angemessener Zeithorizont für die Kosten und die Gesundheitseffekte gewählt und angegeben? 8. Wurde der Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation explizit genannt? 9. Wurden sowohl Kosten als auch Gesundheitseffekte untersucht? 10. Wurde die Perspektive der Untersuchung eindeutig gewählt und explizit genannt?		
Analysemethoden und Modellierung		
11. Wurden adäquate statistische Tests/ Modelle zur Analyse der Daten gewählt und hinreichend gründlich beschrieben? 12. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen die Modellstruktur und alle Parameter vollständig und nachvollziehbar dokumentiert (in der Publikation bzw. einem technischen Report)? 13. Wurden die relevanten Annahmen explizit formuliert? 14. Wurden in entscheidungsanalytischen Modellen adäquate Datenquellen für die Pfadwahrscheinlichkeiten gewählt und eindeutig angegeben?		
Gesundheitseffekte		
15. Wurden alle für die gewählte Perspektive und den gewählten Zeithorizont relevanten Gesundheitszustände berücksichtigt und explizit aufgeführt? 16. Wurden die adäquate Quellen für die Gesundheitseffektdata gewählt und eindeutig genannt? 17. Wurden das epidemiologische Studiendesign und die Auswertungsmethoden adäquat gewählt und beschrieben und wurden die Ergebnisse detailliert dargestellt? (falls auf einer einzelnen Studie basierend) 18. Wurden angemessene Methoden zur Identifikation, Extraktion und Synthese der Effektparameter verwendet und wurden sie detailliert beschrieben? (falls auf einer Informationssynthese basierend) 19. Wurden die verschiedenen Gesundheitszustände mit Präferenzen bewertet und dafür geeignete Methoden und Messinstrumente gewählt und eindeutig genannt? 20. Wurden adäquate Quellen der Bewertungsdaten für die Gesundheitszustände gewählt und eindeutig genannt? 21. Wurde die Evidenz der Gesundheitseffekte ausreichend belegt? (s. ggf. entsprechende Kontextdokumente)		
Kosten		
22. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Mengengerüste hinreichend gründlich dargestellt? 23. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Mengengerüste gewählt und eindeutig genannt? 24. Wurden die den Kosten zugrunde liegenden Preisgerüste hinreichend gründlich beschrieben? 25. Wurden adäquate Quellen und Methoden zur Ermittlung der Preise gewählt und eindeutig genannt? 26. Wurden die einbezogenen Kosten anhand der gewählten Perspektive und des gewählten Zeithorizontes schlüssig begründet und wurden alle relevanten Kosten berücksichtigt? 27. Wurden Daten zu Produktivitätsausfallkosten (falls berücksichtigt) getrennt aufgeführt und methodisch korrekt in die Analyse einbezogen? 28. Wurde die Währung genannt? 29. Wurden Währungskonversionen adäquat durchgeführt? 30. Wurden Preisadjustierungen bei Inflation oder Deflation adäquat durchgeführt?		

Checkliste gesundheitsökonomische Studien – Fortsetzung

Diskontierung 31. Wurden zukünftige Gesundheitseffekte und Kosten adäquat diskontiert? 32. Wurde das Referenzjahr für die Diskontierung angegeben bzw. bei fehlender Diskontierung das Referenzjahr für die Kosten? 33. Wurden die Diskontraten angegeben? 34. Wurde die Wahl der Diskontraten bzw. der Verzicht auf eine Diskontierung plausibel begründet?	
Ergebnispräsentation 35. Wurden Maßnahmen zur Modellvalidierung ergriffen und beschrieben? 36. Wurden absolute Gesundheitseffekte und absolute Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt? 37. Wurden inkrementelle Gesundheitseffekt und inkrementelle Kosten jeweils pro Kopf bestimmt und dargestellt? 38. Wurde eine für den Typ der gesundheitsökonomischen Evaluation sinnvolle Maßzahl für die Relation zwischen Kosten und Gesundheitseffekten angegeben? 39. Wurden reine (nicht lebensqualitätsadjustierte) klinische Effekte berichtet? 40. Wurden die relevanten Ergebnisse in disaggregierter Form dargestellt? 41. Wurden populationsaggregierte Kosten und Gesundheitseffekte dargestellt?	
Behandlung von Unsicherheiten 42. Wurden univariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt? 43. Wurden multivariate Sensitivitätsanalysen für die relevanten Parameter durchgeführt? 44. Wurde Sensitivitätsanalysen für die relevanten strukturellen Elemente durchgeführt? 45. Wurden in den Sensitivitätsanalysen realistische Werte oder Wertebereiche bzw. Strukturvarianten berücksichtigt und angegeben? 46. Wurden die Ergebnisse der Sensitivitätsanalysen hinreichend dokumentiert? 47. Wurden adäquate statistische Inferenzmethoden (statistische Tests, Konfidenzintervalle) für stochastische Daten eingesetzt und die Ergebnisse berichtet?	
Diskussion 48. Wurde die Datenqualität kritisch beurteilt? 49. Wurden Richtung und Größe des Einflusses unsicherer oder verzerrter Parameterschätzung auf das Ergebnis konsistent diskutiert? 50. Wurden Richtung und Größe des Einflusses struktureller Modellannahmen auf das Ergebnis konsistent diskutiert? 51. Wurden die wesentlichen Einschränkungen und Schwächen der Studie diskutiert? 52. Wurden plausible Angaben zur Generalisierbarkeit der Ergebnisse gemacht? 53. Wurden wichtige ethische und Verteilungsfragen diskutiert? 54. Wurde das Ergebnis sinnvoll im Kontext mit unabhängigen Gesundheitsprogrammen diskutiert?	
Schlussfolgerung 55. Wurden in konsistenter Weise Schlussfolgerungen aus den berichteten Daten/Ergebnissen abgeleitet? 56. Wurde eine auf Wissenstand und Studienergebnissen basierende Antwort auf die Fragestellung gegeben?	

Checkliste zur Beurteilung der methodischen Qualität von Beobachtungsstudien**STROBE-Statement – Checkliste für Beobachtungsstudien**

Nr.			Ja/Nein	Punkte
1	Titel/Abstract	Ist das Studiendesign im Titel und Abstract kenntlich gemacht?		
		Ist das Abstract aussagefähig und ausgewogen zusammengefasst?		
	Einleitung			
2	Hintergrund/Rationale	Sind der wissenschaftliche Hintergrund und die Rationale für die vorgestellte Studie erläutert?		
3	Zielsetzungen	Sind alle spezifischen Zielsetzungen einschließlich (vorab festgelegter) Hypothesen		

STROBE-Statement – Checkliste für Beobachtungsstudien – Fortsetzung

	Methoden			
4	Studiendesign	Sind die wichtigsten Elemente des Studiendesigns beschrieben?		
5	Rahmen	Sind Rahmen (Setting) und Ort der Studie sowie relevante zeitliche Angaben, einschließlich Zeiträume der Rekrutierung der Exposition, Nachbeobachtung und Datensammlung beschrieben?		
6	Studienteilnehmer	a) Kohortenstudie: Sind Einschlusskriterien, Herkunft der Teilnehmer sowie Methoden angegeben?		
		Fallkontrollstudie – Sind beispielsweise Matchingkriterien angegeben oder die Anzahl der Kontrollen pro Fall?		
7	Variablen	Sind Zielgrößen eindeutig definiert sowie Expositionen, Prädiktoren, mögliche Confounder und Effektmodifikatoren? Sind ggf. Diagnosekriterien angegeben?		
8	Datenquellen/ Meßmethoden	Angabe von Datenquellen für wichtige Variablen. Erläuterung von Bewertungs- bzw. Messmethoden. Beschreibung der Vergleichbarkeit der Messmethoden, wenn es mehr als eine Gruppe gibt.		
9	Bias	Beschreibung des Vorgehens, um mögliche Ursachen von Bias zu begegnen.		
10	Studiengröße	Ist die Ermittlung der Studiengröße erwähnt?		
11	Quantitative Variablen	Darstellung des Umgangs mit quantitativen Variablen, evtl. Beschreibung von Gruppenbildungen		
12	Statistische Methoden	a) Beschreibung aller statistischen Methoden, einschließlich Methoden, die für die Kontrolle von Confounding verwendet wurden.		
		b) Beschreibung von Verfahren, mit denen Subgruppen und Interaktionen untersucht wurden.		
		c) Erklärung, wie mit fehlenden Daten umgegangen wurde		
		d) Kohortenstudie: Beschreibung des Umganges mit vorzeitigem Ausscheidens aus der Studie (loss to follow-up)		
		Fallkontrollstudie: ggf. Beschreibung von Matchingkriterien von Fällen und Kontrollen in der Auswertung		
		Querschnittsstudie: ggf. Beschreibung von gewählten Strategien zur Stichprobenauswahl (Strategy Sampling)		
		e) Beschreibung von evtl. durchgeführten Sensitivitätsanalysen		
	Ergebnisse			
13	Teilnehmer	a) Angabe von Teilnehmern während der Studienphase (z. B. potenzielle Eignung, tatsächliche Teilnahme, die Nachbeobachtung abgeschlossen haben und deren Daten ausgewertet wurden		
		b) Angaben von Nicht-Teilnahmen in den Studienphasen		
14	Deskriptive Daten	a) Beschreibung der Charakteristika der Studienteilnehmer (z. B. demografische, klinische und soziale Merkmale) sowie Expositionen u. mögliche Confounder		
		b) Angabe von Anzahl der Teilnehmern mit fehlenden Daten je Variable		
		c) Kohortenstudie- Zusammenfassung der Nachbeobachtungszeit (z. B. Mittelwert, Gesamtzeitraum)		
15	Ergebnisdaten	Kohortenstudie- Angabe von Zielereignissen oder statistischen Maßzahlen (z. B. Mittelwert und Standardabweichung) im zeitlichen Verlauf		
		Fallkontrollstudie- Angabe von Teilnehmerzahlen in jeder Expositions-kategorie oder über statistische Maßzahlen der Exposition (z. B. Mittelwert und Standardabweichung)		
		Querschnittsstudie- Angabe von Anzahl der Zielereignisse oder statistische Maßzahlen (z. B. Mittelwert und Standardabweichung)		
16	Hauptergebnisse	a) Angabe von unadjustierten Schätzwerten, ggf. Schätzwerte in denen Adjustierungen für die Confounder vorgenommen wurden sowie deren Präzision (z. B. 95 %-Konfidenzintervall), Darstellung der Confounder, die adjustiert wurden und Begründung, warum diese berücksichtigt wurden.		

STROBE-Statement – Checkliste für Beobachtungsstudien – Fortsetzung

		b) wenn stetige Variablen kategorisiert wurden, dann Angabe des oberen und unteren Grenzwerte der einzelnen Kategorien angeben		
		c) Wenn relevant, Angabe für aussagekräftige Zeiträume Schätzwerte relativer Risiken auch als absolute Risiken		
17	Weitere Auswertungen	Ggf. Bericht über weitere vorgenommene Auswertungen, z. B. Analyse von Subgruppen und Wechselwirkungen (Interaktionen) sowie Sensitivitätsanalysen		
	Diskussion			
18	Hauptergebnisse	Zusammenfassung der Ergebnisse hinsichtlich der Studienziele		
19	Einschränkungen	Diskussion der Einschränkungen der Studie, Berücksichtigung von Gründen für Bias oder Impräzision. Diskussion von Richtung und Ausmaß jedes möglichen Bias		
20	Interpretation	Übergreifende Interpretation der Resultate mit Berücksichtigung der Ziele und Einschränkungen der Studie, der Multidisziplinarität der Analysen, Ergebnisse anderer Studien und anderer relevanter Evidenz		
21	Übertragbarkeit	Ist die Übertragbarkeit (externe Validität) der Studienergebnisse besprochen?		
	Zusätzliche Informationen			
22	Finanzierung	Angaben, wer die Studie finanziert hat		

9.5 Ausgeschlossene Literatur**9.5.1 Medizin**

Autor, Titel	Ausschlussgrund
Perren F, Bogousslavsky J. Hypertension and lowering blood pressure. <i>Cerebrovascular Diseases</i> 2003; 19-23.	Keine Diabetesentstehung
Abarquez RF, Jr. Microvascular disease relevance in the hypertension syndrome. <i>Clinical Hemorheology and Microcirculation</i> 2003; 295-300.	Diabetes als Komorbidität
Abbott KC, Bakris GL. What have we learned from the current trials? <i>Medical Clinics of North America</i> 2004; 189-207.	Diabetes als Komorbidität
Abraham G, Grunberg B, Gratz S. Possible interaction of clozapine and lisinopril [12]. <i>American Journal of Psychiatry</i> 2001; 969.	Keine Diabetesentstehung; Schizophrenie
Aksöyek S, Özer N, Aytemir K, Kes S. Verapamil SR and trandolapril combination therapy is safe and effective in hypertensive patients with metabolic disorders. <i>International Journal of Clinical Practice</i> 2001; 5-9.	Diabetes Grunderkrankung
Alderman M, Aiyer KJV. Uric acid: Role in cardiovascular disease and effects of losartan. <i>Current medical research and opinion</i> 2004; 369-379.	Diabetes als Komorbidität
Alderman MH. Is new-onset diabetes mellitus important? Yes, but High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention 2008; 5-8.	Übersichtsartikel
Alderman MH. New onset diabetes during antihypertensive therapy. <i>American journal of hypertension: journal of the American Society of Hypertension</i> 2008; 21(5): 493-499.	Übersichtsartikel
Alexander W. Heart research focusing on obesity, atrial fib, diabetes. <i>Drug Topics</i> 2004.	Keine antihypertensive Behandlung
Alkhenizan A Should patients who have not had a cardiac event take ASA to prevent one? <i>Canadian Family Physician</i> 2002; 55-57.	Keine Diabetesentstehung
Ames PRJ. Simvastatin-induced thrombocytopenia: A further case and a brief on its clinical relevance. <i>Annals of Hematology</i> 2008; 773-774.	Keine Diabetesentstehung
Anderson VR, Perry CM, Robinson DM. Ramipril: A review of its use in preventing cardiovascular outcomes in high-risk patients. <i>American Journal of Cardiovascular Drugs</i> 2006; 417-432.	Keine Diabetesentstehung
Ando K, Fujita T. Anti-diabetic effect of blockade of the renin-angiotensin system. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 2006; 396-403.	Diabetes Grunderkrankung
Aronow WS. Therapy for older patients with hypertension. <i>Geriatrics and Aging</i> 2005; 40-44.	Übersichtsartikel

Ausgeschlossene Literatur (Medizin) – Fortsetzung

Aronow WS. Treatment of older persons with hypertension. <i>Clinical Geriatrics</i> 2005; 12-16.	Übersichtsartikel
Asfaha S, Padwal R. Antihypertensive drugs and incidence of type 2 diabetes: Evidence and implications for clinical practice. <i>Current hypertension reports</i> 2005; 314-322.	Übersichtsartikel
Asgar AW, Schiff RL, Ibrahim R. Management of hypertension among older adults: Where are we now? <i>Geriatrics and Aging</i> 2007; 99-103.	Keine Diabetesentstehung
Asmar R, Achouba A, Brunel P, El FR, Denolle T, Vaisse B. A specific training on hypertension guidelines improves blood pressure control by more than 10 % in hypertensive patients: the VALNORM study. <i>Journal of the American Society of Hypertension</i> 2007; 278-285.	Keine Diabetesentstehung
Asmar R, Nisse-Durgeat S. A large scale study of angiotensin II inhibition therapy in an elderly population: The CHANCE study. <i>Vascular health and risk management</i> 2006; 317-323.	Diabetes Komorbidität
Bakris G, Molitch M, Hewkin A, Kipnes M, Sarafidis P, Fakouhi K, Bacher P, Sowers J. Differences in glucose tolerance between fixed-dose antihypertensive drug combinations in people with metabolic syndrome. <i>Diabetes Care</i> 2006; 2592-2597.	Diabetesentstehung
Bakris GL, Berkwitz M. Trials that matter: The effect of a fixed-dose combination of an angiotensin-converting enzyme inhibitor and a diuretic on the complications of type 2 diabetes. <i>Annals of Internal Medicine</i> 2008; 400-402.	Diabetikerpopulation, keine Diabetesentstehung
Bakris GL, Copley JB, Vicknair N, Sadler R, Leurgans S. Calcium channel blockers versus other antihypertensive therapies on progression of NIDDM associated nephropathy. <i>Kidney international</i> 1996; 50(5): 1641-1650.	Keine Diabetesentstehung
Bakris GL, Gonzalez ER. Case study: The link between hypertension and diabetes. <i>Journal of Managed Care Pharmacy</i> 2007; S17-S19.	Hypertension als Diabetes Komorbidität
Bakris GL, Sowers JR. When does new onset diabetes resulting from antihypertensive therapy increase cardiovascular risk. <i>Hypertension</i> 2004; 43(5): 941-942.	Keine Studie (Editorial)
Ball SG, White WB. Debate: Angiotensin-converting enzyme inhibitors versus angiotensin II receptor blockers – A gap in evidence-based medicine. <i>American Journal of Cardiology</i> 2003; 15G-21G.	Diabetes als Komorbidität
Bang LM, Chapman TM, Goa KL. Lercanidipine: A Review of its Efficacy in the Management of Hypertension. <i>Drugs</i> 2003; 2449-2472.	Diabetes nur als Komorbidität erwähnt
Bangalore S, Messerli FH, Kostis JB, Pepine CJ. Cardiovascular Protection Using Beta-Blockers. A Critical Review of the Evidence. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 2007; 563-572.	Übersicht von Metaanalysen
Bangalore S, Parkar S, Messerli FH. How useful are beta-blockers in cardiovascular disease? <i>Anadolu Kardiyoloji Dergisi</i> 2006; 358-363.	Übersichtsartikel
Bareza N, Gasser S, Toferer E, Scheer E, Pruthi D, Gasser R. Dihydropyridine zur Behandlung der arteriellen Hypertonie. Dihydropyridines for treatment of arterial hypertension. <i>Pharmazie in unserer Zeit</i> 2005; 34(5): 388-391.	Übersichtsartikel
Barnett A. Telmisartan and enalapril in type 2 diabetes. <i>British Journal of Diabetes and Vascular Disease</i> 2005; 24-26.	Diabetikerpopulation, keine Diabetesentstehung
Barrios V, Escobar C. Olmesartan medoxomil plus hydrochlorothiazide for treating hypertension. <i>Expert opinion on pharmacotherapy</i> 2008; 129-136.	Keine Diabetesentstehung
Barrios V, Escobar C, Calderon A. Candesartan: From left ventricular hypertrophy to heart failure, a global approach. <i>Expert review of cardiovascular therapy</i> 2007; 825-834.	Übersichtsartikel
Barrios V, Escobar C, Calderón A, Tomás JP, Ruiz S, Moya JL, Megías A, Vegazo O, Fernandez R, Vegazo O. Regression of left ventricular hypertrophy by a candesartan-based regimen in clinical practice. The VIPE study. <i>JRAAS – Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System</i> 2006; 236-242.	Keine Diabetesentstehung
Barrios V, Escobar C, Echarri R. Fixed combinations in the management of hypertension: Perspectives on lercanidipine – Enalapril. <i>Vascular health and risk management</i> 2008; 847-853.	Keine Diabetesentstehung

Ausgeschlossene Literatur (Medizin) – Fortsetzung

Barrios V, Navarro A, Esteras A, Luque M, Romero J, Tamargo J, Prieto L, Carrasco JL, Herranz I, Navarro-Cid J, Ruilope LM. Antihypertensive efficacy and tolerability of lercanidipine in daily clinical practice. The ELYPSE study. <i>Blood Pressure</i> 2002; 95-100.	Diabetes als Risikofaktor für Hypertonie
Barzilay JI, Cutler JA, Davis BR. Antihypertensive medications and risk of diabetes mellitus. <i>Current opinion in nephrology and hypertension</i> 2007; 16(3): 256-260.	Übersichtsartikel
Barzilay JI, Davis BR, Cutler JA, Pressel SL, Whelton PK, Basile J, Margolis KL, Ong ST, Sadler LS, Summerson J. 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). <i>Archives of internal medicine</i> 2006; 166(20): 2191-2201.	Post-hoc-Analyse zu ALLHAT
Bashore TM, Faxon DP, Fonarow GC, Jacobs AK, Lepor NE, McCullough PA, Shah PK, Weber MA, Yeung AC. Best of the ACC Scientific Session 2005. Highlights from the American College of Cardiology 54th Annual Scientific Session, March 6-9, 2005, Orlando, FL. <i>Reviews in Cardiovascular Medicine</i> 2005; 98-117.	Hypertonie als Komorbidität
Basile JN. Diuretics are unsurpassed in the initial treatment of hypertension. <i>Journal of Clinical Hypertension</i> 2003; 153-158.	Übersichtsartikel
Baskar V, Kamalakannan D, Singh BM. Carbamazepine-induced rapid and severe hyponatraemia. <i>Pharmaceutical Journal</i> 2002; 690.	Keine Diabetesentstehung
Bassand JP. Managing cardiovascular risk in patients with metabolic syndrome. <i>Clinical Cornerstone</i> 2006; S7-S14.	Übersichtsartikel
Bastaki SMA. Drugs update. <i>Emirates Medical Journal</i> 2005; 275-281.	Keine Diabetesentstehung
Battershill AJ, Scott LJ. Telmisartan: A review of its use in the management of hypertension. <i>Drugs</i> 2006; 51-83.	Diabetes als Komorbidität
Baumgart P. Der schwer einstellbare hyperteniker. The difficult-to-treat hypertensive patient. <i>Medizinische Klinik</i> 2005; 200-206.	Kasuistik < 10 Patienten
Beevers DG. The end of beta blockers for uncomplicated hypertension? <i>Lancet</i> 2005; 1510-1512.	Kommentar
Beevers DG, Lee KW, Lip GYH. The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT): ALL predictable and no big surprise out of a HAT? <i>Journal of human hypertension</i> 2003; 367-372.	Diabetes als Komorbidität
Belknap S. Review: beta -blockers for hypertension increase risk of new onset diabetes: Commentary. <i>Evidence-Based Medicine</i> 2008; 50.	Übersichtsartikel
Bella AJ, Brock GB. Tadalafil: A comprehensive update. <i>Journal of Drug Evaluation</i> 2004; 225-246.	Keine Diabetesentstehung
Benson J, Britten N. What effects do patients feel from their antihypertensive tablets and how do they react to them? Qualitative analysis of interviews with patients. <i>Family Practice</i> 2006; 80-87.	Keine Diabetesentstehung
Blackburn DF, Wilson TW. Antihypertensive medications and blood sugar: Theories and implications. <i>Canadian Journal of Cardiology</i> 2006; 229-233.	Übersichtsartikel
Blaschke D, Parwani AS, Huemer M, Rolf S, Boldt LH, Dietz R, Haverkamp W. Torsade de pointes during combined treatment with risperidone and citalopram [5]. <i>Pharmacopsychiatry</i> 2007; 294-295.	Keine Diabetesentstehung
Bloomgarden ZT. Aspects of Blood Pressure, Lipid, and Glycemic Treatment. <i>Diabetes Care</i> 2004; 264-269.	Keine Diabetesentstehung
Bloomgarden ZT. Thiazolidinediones. <i>Diabetes Care</i> 2005; 488-493.	Keine Diabetesentstehung
Borghi C. Selective peroxisome proliferator-activated receptor- gamma modulation in the treatment of hypertension and metabolic syndrome: The role of angiotensin II receptor blockers. <i>High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention</i> 2006; 81-84.	Übersichtsartikel
Borghi C, Cicero AFG. Fixed combination of zofenopril plus hydrochlorothiazide in the management of hypertension: A review of available data. <i>Vascular health and risk management</i> 2006; 341-349.	Keine Diabetesentstehung
Borghi C, Ertek S, Cicero AFG. Irbesartan: A review of its use alone and in combination with hydrochlorothiazide. <i>Therapy</i> 2006; 733-749.	Hypertensive Diabetiker

Ausgeschlossene Literatur (Medizin) – Fortsetzung

Bousquet P, Dontenwill M, Greney H, Feldman J. Imidazoline receptors in cardiovascular and metabolic diseases. <i>Journal of Cardiovascular Pharmacology</i> 2000; S21-S25.	Diabetes als metab. Erkrankung mitbehandelt
Brady A. Lust for LIFE: Losartan and type 2 diabetes. <i>British Journal of Diabetes and Vascular Disease</i> 2003; 45-46.	Diabetes als Komorbidität
Bray GA. Sibutramine and blood pressure: A therapeutic dilemma. <i>Journal of human hypertension</i> 2002; 1-3.	Diabetes Grunderkrankung und Risikofaktor
Brook RD. How to achieve control in managing hypertension? <i>ACC Current Journal Review</i> 2002; 35-40.	Keine Diabetesentstehung
Brunner HR. Olmesartan medoxomil: Current status of its use in monotherapy. <i>Vascular health and risk management</i> 2006; 327-340.	keine Diabetesentstehung
Brunner HR, Gavras H. Angiotensin blockade for hypertension: A promise fulfilled. <i>Lancet</i> 2002; 990-992.	Diabetes als Komorbidität
Burnier M, Bullani R, Vogt B. Beta-blockers for the treatment of essential hypertension: What are the arguments against their use as first line therapy? <i>Current Hypertension Reviews</i> 2007; 15-20.	Übersichtsartikel
Butler L, Lynch C. The new renin antagonist: Aliskiren. <i>U. S. Pharmacist</i> 2008; 38-42.	Keine Diabetesentstehung
Cairns JA. Angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-receptor blockers in preventive cardiology: Which drug to use and what to expect in light of the ONTARGET trial. <i>Polskie Archiwum Medycyny Wewnetrznej</i> 2008; 335-338.	Keine Diabetesentstehung
Campbell N, Chockalingam A. Management of hypertension: Pharmacotherapy. <i>Indian Heart Journal</i> 2005; 644-647.	Keine Diabetesentstehung
Chan NN, Kong APS, Chan JCN. New-onset diabetes and antihypertensive drugs: Implications for renin-angiotensin system blockade. <i>Hong Kong Practitioner</i> 2004; 515-519.	Übersichtsartikel
Chapman N, Dobson J, Wilson S, Dahlöf B, Sever PS, Wedel H, Poulter NR. Effect of spironolactone on blood pressure in subjects with resistant hypertension. <i>Hypertension</i> 2007; 839-845.	Keine Diabetesentstehung
Cheung BMY. Blockade of the renin-angiotensin system. <i>Hong Kong Medical Journal</i> 2002; 185-191.	Asiatische Studie
Cheung BMY, Wong YL, Lau CP. Queen Mary Utilization Of Antihypertensive Drugs Study: Use of antihypertensive drug classes in the Hypertension Clinic 1996-2004. <i>British Journal of Clinical Pharmacology</i> 2005; 90-97.	Übersichtsartikel
Chin BSP, Lip GYH. Blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system with combination angiotensin receptor antagonist and ACE inhibitor therapy: Observations from Val-HeFT and CALM. <i>Journal of human hypertension</i> 2001; 89-92.	Keine Diabetesentstehung
Cho L. Treatment of hypertension in patients taking sibutramine. <i>Cardiology Review</i> 2007.	Kommentar
Chrysant SG, Dimas B, Shiraz M. Treatment of hypertension with olmesartan medoxomil, alone and in combination with a diuretic: An update. <i>Journal of human hypertension</i> 2007; 699-708.	Keine Diabetesentstehung
Cohn JN, Julius S, Neutel J, Weber M, Turlapaty P, Shen Y, Dong V, Batchelor A, Guo W, Lagast H. Clinical experience with perindopril in African-American hypertensive patients: A large United States community trial. <i>American Journal of Hypertension</i> 2004; 134-138.	Diabetes als Komorbidität
Colao A, Pivonello R, Auriemma RS, de Martino MC, Bidlingmaier M, Briganti F, Tortora F, Burman P, Kourides IA, Strasburger CJ, Lombardi G. Efficacy of 12-month treatment with the GH receptor antagonist pegvisomant in patients with acromegaly resistant to long-term, high-dose somatostatin analog treatment: Effect on IGF-I levels, tumor mass, hypertension and glucose tolerance. <i>European Journal of Endocrinology</i> 2006; 467-477.	Keine Diabetesentstehung
Coleman JJ, Kendall MJ. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial – Blood pressure lowering arm. <i>Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics</i> 2006; 299-307.	Diabetes Komorbidität
Conigliaro RL, Gleason PP. Losartan-induced cough after lisinopril therapy [2]. <i>American Journal of Health-System Pharmacy</i> 2000; 996-997.	Keine Diabetesentstehung

Ausgeschlossene Literatur (Medizin) – Fortsetzung

Copley JB, Rosario R. Hypertension: A review and rationale of treatment. <i>Disease-a-Month</i> 2005; 548-614.	Übersichtsartikel
Culy CR, Jarvis B. Quinapril: A further update of its pharmacology and therapeutic use in cardiovascular disorders. <i>Drugs</i> 2002; 339-385.	Keine Diabetesentstehung
Daggett P. Achieving the new Joint British Societies 2 (JBS 2) targets – Or not. <i>Practical Diabetes International</i> 2006; 280-281.	Diabetes Grunderkrankung
David RB. American society of hypertension: 23rd annual scientific meeting and exposition. P and T 2008; 478-479.	Keine Diabetesentstehung
De Buyzere ML, Clement DL. Management of Hypertension in Peripheral Arterial Disease. <i>Progress in cardiovascular diseases</i> 2008; 238-263.	Keine Diabetesentstehung
De La Sierra A. Angiotensin receptor blockers in hypertension and cardiovascular diseases. <i>Cardiovascular and Hematological Agents in Medicinal Chemistry</i> 2006; 67-73.	Übersichtsartikel
De Miguel AG, Jiménez-García R, San MM, Fernández G, Vega CA, Martínez GJ, Hernandez HG. Drug surveillance study of amlodipine in patients with hypertension not controlled with drug therapy: NORCON study. <i>Current Therapeutic Research - Clinical and Experimental</i> 2000; 863-870.	Keine Diabetesneuentstehung
Dell'Omo G, Penno G, Del Prato S, Pedrinelli R. Doxazosin in metabolically complicated hypertension. <i>Expert review of cardiovascular therapy</i> 2007; 1027-1035.	Keine Diabetesentstehung
Demaria AN, Ben-Yehuda O, Berman D, Feld GK, Ginsberg J, Greenberg BH, Lew WYW, Sahn D, Tsimikas S. Highlights of the year in JACC 2005. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 2006; 184-202.	Diagnostik von diversen Herzerkrankungen beschrieben, Diabets Komorbidität und Risikofaktor
Demaria AN, Ben-Yehuda O, Berman D, Feld GK, Greenberg BH, Knoke JD, Knowlton KU, Lew WYW, Narula J, Sahn D, Tsimikas S. Highlights of the year in JACC 2004. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 2005; 137-153.	Übersichtsartikel
Díaz ME. Hypertension and obesity. <i>Journal of human hypertension</i> 2002; S18-S22.	Diabetes als Risikofaktor bei Übergewicht
Ditto KE. SSRI discontinuation syndrome: Awareness as an approach to prevention. <i>Postgraduate medicine</i> 2003; 79-84.	Keine Diabetesentstehung
Doggrell SA. Is amlodipine the best initial monotherapy for hypertension? <i>Expert opinion on pharmacotherapy</i> 2006; 829-832.	Übersichtsartikel
Doggrell SA. The therapeutic potential of endothelin-1 receptor antagonists and endothelin-converting enzyme inhibitors on the cardiovascular system. <i>Expert Opinion on Investigational Drugs</i> 2002; 1537-1552.	Keine Diabetesentstehung
Dominiak P. Interview mit Prof. Peter Dominiak, Lübeck. Diabetesrisiko unter Antihypertensiva ist klinisch relevant. Risk of diabetes with antihypertensive drugs is clinically relevant.(interview by Dr. Angelika Bischoff). <i>MMW Fortschritte der Medizin</i> 2004; 146(51-52): 51.	Keine Studie
Donzelli A, Malliani A. ASCOT-BPLA (Studie) [2]. <i>Lancet</i> 2006; 205-206.	Keine Originalpublikation
Dörffel Y, Dörffel WV, Scholze M. Differentialtherapie mit kalziumantagonisten. <i>Differential therapy with calcium antagonists. Journal fur Hypertonie</i> 2004; 11-16.	Diabetes findet nur als Komorbidität Erwähnung
Doulton TWR. ACE inhibitor-angiotensin receptor blocker combinations: A clinician's perspective. <i>Mini-Reviews in Medicinal Chemistry</i> 2006; 491-497.	Keine Diabetesentstehung, Diabetes als Grunderkrankung
Drexel H, Eber B, Hoppichler F, Huber K, Lang W, Ludvik B, Mayer C, Pfeiffer KP, Fichler M, Rebhandl E, Rieder A, Silberbauer K, Slany J, Stark G, Stoschitzky K, Traindl O, Wimmer H, Zenker G. Das LIFE-in-LIFE-projekt: Risikoprofil und prognose von hypertenikern in Österreich unter praxisbedingungen - Optimierte therapie mit Losartan. The LIFE-in-LIFE project: Risk profile and prognosis of hypertensive patients in Austria in the general practice – Optimized therapy with Losartan. <i>Journal fur Hypertonie</i> 2004; 16-21.	Keine Diabetesentstehung
Duerden M ASCOT-BPLA [4]. <i>Lancet</i> 2006; 206.	Keine Originalpublikation
Dumasia R, Eagle KA, Kline-Rogers E, May N, Cho L, Mukherjee D. Role of PPAR- gamma agonist thiazolidinediones in treatment of pre-diabetic and diabetic individuals: A cardiovascular perspective. <i>Current Drug Targets – Cardiovascular and Haematological Disorders</i> 2005; 377-386.	Keine Hypertoniebehandlung

Ausgeschlossene Literatur (Medizin) – Fortsetzung

Düsing R. Neuentstehung eines Diabetes mellitus unter antihypertensiver Therapie. New-onset diabetes mellitus during antihypertensive treatment. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946) 2007; 132(13): 689-695.	Übersichtsartikel
Düsing R. Angiotensin II-receptor blocker dosages: How high should we go? International Journal of Clinical Practice 2006; 179-183.	Diabetes Komorbidität
Düsing R. Diuretika-Erste Wahl bei der Hypertoniebehandlung? Diuretics-first line treatment for hypertension? Herz 2003; 28(8): 738-743.	Übersichtsartikel
Dzau VJ, Antman EM, Black HR, Hayes DL, Manson JE, Plutzky J, Popma JJ, Stevenson W. The cardiovascular disease continuum validated: Clinical evidence of improved patient outcomes: Part I: Pathophysiology and clinical trial evidence (risk factors through stable coronary artery disease). Circulation 2006; 2850-2870.	Keine Diabetesentstehung
Elliott H. Epidemiology, aetiology and prognosis of hypertension. Medicine 2006; 286-289.	Diabetes als Komorbidität
Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs – Authors' reply. Lancet 2007; 1514-1515.	Übersichtsartikel, keine Originalarbeit
Elliott WJ. Differential effects of antihypertensive drugs on new-onset diabetes? Current hypertension reports 2005; 7(4): 249-256.	Übersicht zu einer Metaanalyse
Elsik M, Krum H. Should beta blockers remain first-line drugs for hypertension? Australian Prescriber 2007; 5-7.	Keine Diabetesentstehung
Epstein M, Calhoun DA. The role of aldosterone in resistant hypertension: Implications for pathogenesis and therapy. Current hypertension reports 2007; 98-105.	Keine Diabetesentstehung
Epstein M, Campese VM. Evolving role of calcium antagonists in the management of hypertension. Medical Clinics of North America 2004; 149-165.	Diabetes als Komorbidität
Everett BM, Glynn RJ, Danielson E, Ridker PM. Combination therapy versus monotherapy as initial treatment for stage 2 hypertension: A pre-specified subgroup analysis of a community-based, randomized, open-label trial. Clinical Therapeutics 2008; 661-672.	Keine Diabetesentstehung
Farmer JA. Effect of ramipril on the incidence of diabetes (DREAM study). Current atherosclerosis reports 2007.	Übersichtsartikel
Faulkner MA, Hilleman DE. Amlodipine/benazepril: Fixed dose combination therapy for hypertension. Expert opinion on pharmacotherapy 2001; 165-178.	Keine Diabetesentstehung
Ferdinand KC. Advances in antihypertensive combination therapy: Benefits of low-dose thiazide diuretics in conjunction with omapatrilat, a vasopeptidase inhibitor. Journal of Clinical Hypertension 2001; 307-312.	Keine Diabetesentstehung
Fessler B. Neuer Calciumantagonist: Lercanidipin mit hoher verträglichkeit Lercanidipine, a new calcium antagonist with high tolerability. Deutsche Apotheker Zeitung 2000; 64-65.	Diabetes Komorbidität; kurzer Text; nur wenig Info
Field KM, Pepin JL, Mehta MD. Knowing When to Play the Ace: The Use and Underuse of ACE Inhibitors in Primary Practice. Journal of Pharmacy Practice 2004; 197-210.	Keine Diabetesentstehung
Fisher M. Commentary. Evidence-Based Medicine 2001; 109.	Diabetes als Komorbidität
Fitchett D. Clinical trial update: Focus on the ONTARGET study. Vascular health and risk management 2007; 901-908.	Übersichtsartikel
Fitchett D. Have angiotensin receptor blockers lived up to expectations? Canadian Journal of Cardiology 2005; 569-575	Übersichtsartikel
Flack JM. Maximising antihypertensive effects of angiotensin II receptor blockers with thiazide diuretic combination therapy: Focus on irbesartan/hydrochlorothiazide. International Journal of Clinical Practice 2007; 2093-2102.	Keine Diabetesentstehung
Fogari R, Zoppi A. Antihypertensive Drugs and Fibrinolytic Function. Impact of Dual Calcium Channel and Renin-Angiotensin System Blockade. American Journal of Hypertension 2006; 1293-1299.	Keine Diabetesentstehung
Freis ED. The cardiotoxicity of thiazide diuretics: review of the evidence. Journal of hypertension. Supplement: official journal of the International Society of Hypertension 1990; 8(2): S23-S32.	Keine Diabetesentstehung
Gallagher M, Perkovic V, Chalmers J. Diuretics: A modern day treatment option? (Review article). Nephrology 2006; 419-427.	Übersichtsartikel

Ausgeschlossene Literatur (Medizin) – Fortsetzung

Garg J, Messerli AW, Bakris GL. Evaluation and treatment of patients with systemic hypertension. <i>Circulation</i> 2002; 2458-2461.	Diabetes als Risikofaktor für Hypertonie; Diabetes Grunderkrankung
Gavras I, Rosenthal T. Combination therapy as first-line treatment for hypertension. <i>Current hypertension reports</i> 2004; 267-271.	Keine Diabetesentstehung
Ginghina C, Selaru A. Diuretics in hypertension – Still the first choice? <i>Annals of Fundeni Hospital</i> 2001; 217-222.	Diabetes als Komorbidität; Behandlungsempfehlungen bei bestehendem Diabetes
Goldenberg MM. Drug-approval update: Hits and misses. <i>P and T</i> 2001; 28-32.	Keine Diabetesentstehung
Gosse P. A review of telmisartan in the treatment of hypertension: Blood pressure control in the early morning hours. <i>Vascular health and risk management</i> 2006; 195-201.	Keine Diabetesneuentstehung
Goyal D, MacFadyen RJ. Perception of symptoms in hypertensive patients and the relevance to application of anti-hypertensive drug therapy. <i>Current Pharmaceutical Design</i> 2006; 1557-1565.	Keine Diabetesentstehung
Grassi G, Quarti-Trevano F, Mancia G. Cardioprotective effects of telmisartan in uncomplicated and complicated hypertension. <i>JRAAS – Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System</i> 2008; 66-74.	Keine Diabetesentstehung
Grimm R. Diuretics Are Preferred Over Angiotensin II-Converting Enzyme Inhibitors For Initial Therapy of Uncomplicated Hypertension. <i>American Journal of Kidney Diseases</i> 2007; 188-196.	Übersichtsartikel
Grossman E, Messerli FH. Calcium antagonists. <i>Progress in cardiovascular diseases</i> 2004; 34-57.	Diabetes Komorbidität
Grossman E, Messerli FH. Long-term safety of antihypertensive therapy. <i>Progress in cardiovascular diseases</i> 2006; 49(1): 16-25.	Übersichtsartikel
Grundy SM. Does a diagnosis of metabolic syndrome have value in clinical practice? <i>American Journal of Clinical Nutrition</i> 2006; 1248-1251.	Keine Diabetesentstehung
Haffner SM, Ruijlope L, Dahlöf B, Abadie E, Kupfer S, Zannad F. Metabolic syndrome, new onset diabetes, and new end points in cardiovascular trials. <i>Journal of Cardiovascular Pharmacology</i> 2006; 469-475.	Metabolisches Syndrom als Ursprung von Hypertonie und Diabetes
Hanes DS, Weir MR. The beta blockers: Are they as protective in hypertension as in other cardiovascular conditions? <i>Journal of Clinical Hypertension</i> 2001; 236-243.	Übersichtsartikel
Hedner T, Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Oparil S. Blood pressure control – Slowly getting there through new strategies? <i>Blood Pressure</i> 2007; 68-71.	Übersichtsartikel, Editorial
Hernández-Hernández R, Sosa-Canache B, Velasco M, Armas-Hernández MJ, Armas-Padilla MC, Cammarata R. Angiotensin II receptor antagonists role in arterial hypertension. <i>Journal of human hypertension</i> 2002; S93-S99.	Tierversuche beschrieben
Hernández-Hernández R, Velasco M, Armas-Hernández MJ, Armas-Padilla MC. Angiotensin II receptor antagonists in arterial hypertension. <i>Journal of human hypertension</i> 2000; S69-S72.	Diabetes als Komorbidität
Hill SR, Smith AJ. First-line medicines in the treatment of hypertension. <i>Australian Prescriber</i> 2005; 34-37+51.	Übersichtsartikel
Hird M. Was ASCOT won on fact, or publicity? <i>Pharmaceutical Journal</i> 2005.	Keine Diabetesentstehung,
Hoffmann W, Hoffmann H. Results of the Austrian celirolol postmarketing surveillance study. <i>Journal of Cardiovascular Pharmacology</i> 1986; 8 Suppl 4: S88-S90.	Diabetes als Komorbidität
Holt R. News and views. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 2003; 354-358.	Keine Diabetesentstehung
Holt RIG. News and views. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 2004; 462.	Diabetes Grunderkrankung
Holt RIG. News and views. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 2004; 79-84.	Keine Diabetesentstehung
Houston MC, Moser M. ALLHAT Debate: Diuretics Are Not Preferred, First-Line Initial Therapy for Hypertension [4] (multiple letters). <i>Archives of internal medicine</i> 2004; 570-572.	Übersichtsartikel
Huang CC, Leu HB, Wu TC, Lin SJ, Chen JW. Clinical predictors of the response to short-term thiazide treatment in nondiabetic essential hypertensives. <i>Journal of human hypertension</i> 2008; 329-337.	Keine Diabetesentstehung
Hughes S. News from the European Society of Cardiology congress 2002: Final reports. <i>British Journal of Cardiology</i> 2002; 507-510.	Meeting abstract

Ausgeschlossene Literatur (Medizin) – Fortsetzung

Hughes S, Nainggolan L. News from the 51st Annual Scientific Session of the American College of Cardiology. <i>British Journal of Cardiology</i> 2002; 198-199+201.	Keine Diabetesentstehung
Israilli ZH, Hernández-Hernández R, Valasco M. The future of antihypertensive treatment. <i>American journal of therapeutics</i> 2007; 14(2): 121-134.	Keine Diabetesentstehung
Israilli ZH. Clinical pharmacokinetics of angiotensin II (AT1) receptor blockers in hypertension. <i>Journal of human hypertension</i> 2000; 14 Suppl 1: S73-S86.	Keine Diabeteneuentstehung
Jackson G. The value of VALUE: The importance of lowering blood pressure quickly. <i>International Journal of Clinical Practice</i> 2004; 901.	Keine Diabeteneuentstehung
Jarvis S. Hypertension in the elderly – The primary care perspective. <i>British Journal of Cardiology</i> 2002; 422-424.	Keine Diabetesentstehung
Jarvis S. The VALUE study - Its implications for primary care. <i>British Journal of Cardiology</i> 2004; 279-280.	Keine Originalpublikation
Jassim Al Khaja KA, Sequeira RP, Wahab AW, Mathur VS. Antihypertensive drug prescription trends at the primary health care centres in Bahrain. <i>Pharmacoepidemiology and drug safety</i> 2001; 219-227.	Diabetes findet keine Erwähnung; Beschreibung von Hypertonie und ihrer Behandlung
Johnston G. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs. <i>Lancet</i> 2007.	Doppelt zu 636
Julius S. Blood Pressure Lowering Only or More? Has the Jury Reached Its Verdict? <i>American Journal of Cardiology</i> 2007; S32-S37.	Übersichtsartikel zu ALLHAT
Julius S, Weber MA, Kjeldsen SE, McInnes GT, Zanchetti A, Brunner HR, Laragh J, Schork MA, Hua TA, Amerena J, Balazovjeh I, Cassel G, Herczeg B, Koylan N, Magometschnigg D, Majahalme S, Martinez F, Oigman W, Seabra GR, Zhu JR. The Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) trial: outcomes in patients receiving monotherapy. <i>Hypertension</i> 2006; 48(3): 385-391.	Post-hoc-Analyse zu VALUE
Kahan T, Burns J. Commentary 1. Evidence-based Cardiovascular Medicine 2005; 12-14.	Kommentar
Kakar P, Lip GYH. Towards improving the clinical assessment and management of human hypertension: An overview from this Journal. <i>Journal of human hypertension</i> 2006; 913-916	Keine Diabetesentstehung
Kaplan NM. The ASCOT trial: A closer look. <i>Journal of hypertension</i> 2006; 211-214.	Keine Diabetesentstehung
Karagiannis A, Mikhailidis DP, Kakafika AI, Tziomalos K, Athyros VG, Mikhailidis DP. Differences in mode of action compared with other antihypertensives. An opportunity to identify features that influence outcome? <i>Current Pharmaceutical Design</i> 2007; 229-239.	Editorial
Karlberg JPE. Trends in disease focus of drug development. <i>Nature Reviews Drug Discovery</i> 2008; 639-640.	Keine Diabetesentstehung
Karthikeyan VJ, Bakris G, MacFadyen RJ. The advance trial: Further progress with hope. <i>Journal of human hypertension</i> 2007; 911-913.	Keine Diabetesentstehung, Diabetikerpopulation
Kassianos G. The VALUE in achieving blood pressure control. <i>British Journal of Cardiology</i> 2004; S7-S10.	Grunderkrankung Diabetes
Khan NA, Campbell NRC. Thiazide diuretics in the management of hypertension. <i>Canadian Journal of Clinical Pharmacology</i> 2004; e41-e44.	Übersicht
Khanna A, Lefkowitz L, White WB. Evaluation of recent fixed-dose combination therapies in the management of hypertension. <i>Current opinion in nephrology and hypertension</i> 2008; 17(N5): 477-483.	Keine Diabetesentstehung
Kirby M. ASCOT: Messages for primary care. <i>British Journal of Cardiology</i> 2005; 341-342.	Übersichtsartikel
Kirby M. Has ASCOT signalled the end for beta blockers as first-line antihypertensive agents? <i>British Journal of Diabetes and Vascular Disease</i> 2005; 100-102.	Übersichtsartikel
Kizer JR, Kimmel SE. Epidemiologic review of the calcium channel blocker drugs: An up-to-date perspective on the proposed hazards. <i>Archives of internal medicine</i> 2001; 1145-1158.	Diabetes Komorbidität oder Risikofaktor
Kjeldsen S, Oparil S, Narkiewicz K, Hedner T. A stunning day in hypertension research – Results of ONTARGET, ACCOMPLISH and HYVET. <i>Blood Pressure</i> 2008; 68-69.	Übersicht, Editorial

Ausgeschlossene Literatur (Medizin) – Fortsetzung

Kjeldsen SE, Aksnes TA, De La Sierra A, Ruilope LM. Amlodipine and valsartan: Calcium channel blockers/angiotensin II receptor blockers combination for hypertension. <i>Therapy</i> 2007; 1-40.	Keine Diabetesentstehung
Kjeldsen SE, Hedner T, Narkiewicz K, Oparil S. More is less? Optimal combination therapy for adequate blood pressure lowering in hypertension. <i>Blood Pressure</i> 2008; 132-133.	Keine Diabetesneuentstehung
Kjeldsen SE, McInnes GT, Mancina G, Hua TA, Julius S, Weber MA, Coca A, Girerd X, Jamerson K, Larochelle P, MacDonald T, Schmieder RE, Schork MA, Viskoper R, Widimsky J, Zanchetti A. Progressive effects of valsartan compared with amlodipine in prevention of diabetes according to categories of diabetogenic risk in hypertensive patients: The VALUE trial. <i>Blood Pressure</i> 2008; 170-177.	Diabetesentstehung und antihypertensive Therapie, doppelt zu 1339
Kjeldsen SE, Narkiewicz K, Hedner T. ASCOT – More than a horse race! <i>Blood Pressure</i> 2005; 262-263.	Kommentar
Kjeldsen SE, Oparil S, Hedner T, Narkiewicz K. Documentation of endpoint prevention with combination therapy in hypertension is urgently needed. <i>Blood Pressure</i> 2007; 4-5.	Editorial
Kjeldsen SE, Os I, Høieggen A, Beckey K, Gleim GW, Oparil S. Fixed-dose combinations in the management of hypertension: defining the place of angiotensin receptor antagonists and hydrochlorothiazide. <i>American journal of cardiovascular drugs: drugs, devices, and other interventions</i> 2005; 5(1): 17-22.	Keine Diabetesneuentstehung
Köhne CH, Folprecht G. On prejudice and facts and choices. <i>Annals of Oncology</i> 2006; 185-187.	Keine Diabetesentstehung
Kolck UW, Zaugg CE, Erne P. Pharmakologische Grundlagen der medikamentösen antihypertensiven Therapie. <i>Pharmacological basis of anti-hypertensive drug therapy. Schweizerische Rundschau für Medizin – Praxis</i> 2004; 847-856.	Diabetes Komorbidität
Koshy S, Bakris GL. Therapeutic approaches to achieve desired blood pressure goals: Focus on calcium channel blockers. <i>Cardiovascular Drugs and Therapy</i> 2000; 295-301.	Keine Diabetesentstehung
Kourilsky O. ITERIUM – Klinischer Nutzen einer neuartigen antihypertensiven Behandlung ITERIUM – Clinical benefits from an innovative antihypertensive treatment. <i>Journal für Kardiologie</i> 2003; 8-13.	Diabetes als Komorbidität
Kurtz TW. Beyond the classic angiotensin-receptor-blocker profile. <i>Nature Clinical Practice Cardiovascular Medicine</i> 2008; S19-S26.	Übersichtsartikel
Kurtz TW, Pravenec M. Antidiabetic mechanisms of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists: beyond the renin	Übersichtsartikel
Kuwajima I, Kuramoto K, Ogihara T, Imura O, Abe K, Saruta T, Ishi M, Hiwada K, Fujishima M, Fukiyama K. Tolerability and safety of a calcium channel blocker in comparison with a diuretic in the treatment of elderly patients with hypertension: Secondary analysis of the NICS-EH. <i>Hypertension Research</i> 2001; 475-480.	Keine Diabetesentstehung
Laidlaw S, Gillespie N. A review of diuretic use in older people. <i>Reviews in Clinical Gerontology</i> 2006; 281-289.	Keine Diabetesentstehung
Lam SK, Owen A. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs. <i>Lancet</i> 2007; 1513-1514.	Kommentar
Lawrence I. Continuing education. <i>Diabetic Medicine, Supplement</i> 2004; 1-2.	Diabetes als Komorbidität
Lehman R. Flora medica. <i>British Journal of General Practice</i> 2005; 61.	Abstract
Leibovitz E, Schiffrin EL. Novel drugs targeting hypertension: Renin inhibitors and beyond. <i>Journal of Cardiovascular Pharmacology</i> 2007; 3-8.	Keine Diabetesentstehung
Lepor NE. Key findings from the 2006 World Congress of Cardiology: A summary from the Joint Meeting of the European Society of Cardiology and the World Heart Federation, September 2-5, 2006, Barcelona, Spain. <i>Reviews in Cardiovascular Medicine</i> 2007; 90-100.	Übersichtsartikel
Liebson PR. Calcium channel blockers in the spectrum of antihypertensive agents. <i>Expert opinion on pharmacotherapy</i> 2006; 2385-2401.	Betrachtung schwarzer Patientengruppen
Liebson PR. LIFE and ARBITER. <i>Preventive Cardiology</i> 2003; 108-111.	Keine Diabetesentstehung
Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Beta blockers in primary hypertension: Do age and type of beta-blocker matter? <i>Journal of hypertension</i> 2006; 2143-2145.	Übersichtsartikel

Ausgeschlossene Literatur (Medizin) – Fortsetzung

Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, De Faire U, Fyhrquist F, Julius S, Kjeldsen SE, Kristiansson K, Lederballe Pedersen O, Nieminen MS, Omvik P, Oparil S, Wedel H, Aurup P, Edelman J, Snapinn S. Cardiovascular morbidity and mortality in patients with diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. <i>Lancet</i> 2002; 1004-1010.	Diabetikerpopulation mit Hypertonie
Liou YS, Ma T, Tien L, Chien C, Chou P, Jong GP. Long-term effects of antihypertensive drugs on the risk of new-onset diabetes in elderly Taiwanese hypertensives. <i>International heart journal</i> 2008; 49(2): 205-211.	Taiwan
Ma CS, Nie SP. Do newer antihypertensives play better than older ones? – Lessons learned from the ASCOT-BPLA trial. <i>Chinese Medical Journal</i> 2005; 1763-1765.	Editorial
Macfarlane DP, Paterson KR, Fisher M. Cardiovascular drugs as antidiabetic agents: Evidence for the prevention of type 2 diabetes. <i>Diabetes, Obesity and Metabolism</i> 2008; 533-544.	Übersichtsartikel
Maddens M, Imam K, Ashkar A. Hypertension in the elderly. <i>Primary Care – Clinics in Office Practice</i> 2005; 723-753.	Editorial
Maggioni AP, Latini R. The angiotensin-receptor blockers: From antihypertensives to cardiovascular all-round medications in 10 years? <i>Blood Pressure</i> 2002; 328-338.	Diabetes als Komorbidität
Magill-Lewis J. Cover story: One-Two Punch. <i>Drug Topics</i> 2004.	Keine antihypertensive Behandlung und Diabetesentstehung
Malacco E. Nebivolol/hydrochlorothiazide: A new fixed-dose combination for effective simplified antihypertensive therapy. <i>High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention</i> 2008; 75-84.	Keine Diabetesentstehung
Mancia G, Brown M, Castaigne A, De Leeuw P, Palmer CR, Rosenthal T, Wagener G, Ruijlope LM. Outcomes with nifedipine GITS or Co-amilozide in hypertensive diabetics and nondiabetics in intervention as a goal in hypertension (INSIGHT). <i>Hypertension</i> 2003; 431-436.	Thema getroffen, Diabetesneuentstehung wird beschrieben
Mancia G, Grassi G, Zanchetti A. New-onset diabetes and antihypertensive drugs. <i>Journal of hypertension</i> 2006; 24(1): 3-10.	Übersichtsartikel
Mancia G. Cardiac and vascular protection: The potential of ONTARGET. <i>MedGenMed Medscape General Medicine</i> 2008.	Diabeteneuentstehung, (ONTARGET), keine Studienergebnisse, nur allgemeine Info über Studienprogramm
Mancia G, Zanchetti A. Choice of antihypertensive drugs in the European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines: Specific indications rather than ranking for general usage. <i>Journal of hypertension</i> 2008; 164-168.	Leitlinien
Mangoni AA. Cardiovascular drug therapy in elderly patients: Specific age-related pharmacokinetic, pharmacodynamic and therapeutic considerations. <i>Drugs and Aging</i> 2005; 913-941.	Keine Diabetesentstehung
Mansfield M. Today's guidance. <i>Diabetic Medicine, Supplement</i> 2004; 5-8.	Grunderkrankung Diabetes
Mansfield M. Today's guidance. <i>Diabetic Medicine, Supplement</i> 2004; 5.	doppelt
Manzo BA, Matalka MS, Ravnán SL. Evaluation of a therapeutic conversion from amlodipine to felodipine (Structured abstract). <i>Pharmacotherapy</i> 2003; 23(11): 1508-1512.	Diabetes als Komorbidität
Marcus AO. Safety of drugs commonly used to treat hypertension, dyslipidemia, and type 2 diabetes (The Metabolic Syndrome): Part 1. <i>Diabetes Technology and Therapeutics</i> 2000; 101-110.	Diabetes als Komorbidität
Mason I. The European Society of Hypertension: Insight yields outcome data for once-daily nifedipine. <i>British Journal of Cardiology</i> 2000; 402.	Meeting Abstract
Mason P. Who pays for better outcomes? <i>Pharmaceutical Journal</i> 2003; 427.	Grunderkrankung Diabetes
McAlister FA. Can a network meta-analysis be used to determine the effect of antihypertensive drugs on the risk of incident diabetes? <i>Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism</i> 2007; 516-517.	Nur Abstract
McAlister FA, Zarnke KB, Campbell NRC, Feldman RD, Levine M, Mahon J, Grover SA, Lewanczuk R, Leenen F, Tobe S, Lebel M, Stone J, Schiffrin EL, Rabkin SW, Ogilvie RI, Laroche P, Jones C, Honos G, Fodor G, Burgess E, Hamet P, Herman R, Irvine J, Cullerton B, Wright JM. The 2001 Canadian recommendations for the management of hypertension: Part two – Therapy. <i>Canadian Journal of Cardiology</i> 2002; 625-641.	Keine Diabetesentstehung

Ausgeschlossene Literatur (Medizin) – Fortsetzung

McDougall C, Perry CG, Sattar N, Petrie JR. Statins in the era of evidence-based medicine – Who will not "prosper"? <i>Scottish Medical Journal</i> 2003; 64-68.	Diabetes als Komorbidität
McFarlane SI. Diabetes prevention between the HOPE and the DREAM. <i>Therapy</i> 2007; 1-4.	Übersicht, Editorial
McGuire DK, Winterfield JR, Rytlewski JA, Ferrannini E. Blocking the renin-angiotensin-aldosterone system to prevent diabetes mellitus. <i>Diabetes and Vascular Disease Research</i> 2008; 59-66.	Übersichtsartikel
McInnes GT, Kjeldsen SE. Never mind the quality, feel the width – ALLHAT revisited. <i>Blood Pressure</i> 2004; 330-334.	Übersichtsartikel
McInnes GT. ALLHAT: A saga of missed opportunities. <i>Journal of human hypertension</i> 2003; 373-377.	Keine Originalpublikation
McInnes GT. How will VALUE change the way we treat hypertension? <i>British Journal of Cardiology</i> 2004; S4-S6.	Diabetesentstehung, aber zu wenig Info
McInnes GT. Renin inhibition: The holy grail of renin-angiotensin system blockade? <i>Journal of human hypertension</i> 2007; 766-769.	Keine Diabetesentstehung
Meltzer JI. A clinical specialist in hypertension critiques JNC 7. <i>American Journal of Hypertension</i> 2005; 894-898.	Keine Diabetesentstehung
Messerli FH, Grossman E, Leonetti G. Antihypertensive therapy and new onset diabetes. <i>Journal of hypertension</i> 2004; 1845-1847.	Übersichtsartikel
Messerli FH, Grossman E. beta-blockers in hypertension: Is carvedilol different? <i>American Journal of Cardiology</i> 2004; 7B-12B.	Keine Diabetesentstehung
Messerli FH, Grossman E. Hypertension in diabetes mellitus: role of beta-blockers. <i>Drugs</i> 2001; 61(10): 1531-1533.	Diabetikerpopulation, keine Diabetesentstehung
Messerli FH, Grossman E. Therapeutic controversies in hypertension. <i>Seminars in nephrology</i> 2005; 25(4): 227-235.	Übersichtsartikel
Messerli FH. The LIFE study: The straw that should break the camel's back. <i>European Heart Journal</i> 2003; 487-489.	Diabetes als Komorbidität
Messerli FH, Re RN. Do We Need Yet Another Blocker of the Renin-Angiotensin System? Editorials published in the <i>Journal of the American College of Cardiology</i> reflect the views of the authors and do not necessarily represent the views of JACC or the American College of Cardiology. <i>Journal of the American College of Cardiology</i> 2007; 1164-1165.	Editorial
Messerli FH, Grossman E, Goldbourt U. Are beta blockers efficacious as first-line therapy for hypertension in the elderly? A systematic review. <i>JAMA</i> 1998; 279(23): 1903-1907	Keine Diabetesentstehung
Metelitsa VI, Filatova NP. Comparative trial of nadolol, propranolol, prazosin and hydrochlorothiazide in patients with arterial hypertension after 12 months of treatment using the stepwise protocol. Cooperative study in the USSR: II. Results of the combined treatment, side effects, factors affecting drop-out rate and conclusion. <i>J. drug dev.</i> 1991; 4(1): 15-23.	Keine Diabetesentstehung
Michel MC, Bohner H, Köster J, Schäfers R, Heemann U. Safety of telmisartan in patients with arterial hypertension: An open-label observational study. <i>Drug Safety</i> 2004; 335-344.	Diabetes Komorbidität
Milne FJ, Pinkney-Atkinson VJ, Charlton RW, Kakaza H, Mokhobo KP, Mpe M, Naidoo DP, Norton G, Opie L, Sareli PE, Seedat YK, Seftel HC, Steyn K, Taylor DR, Veriava Y, Weich DJV, Kotzenberg CC, Croasdale A, Dalby AJ, Mazaza S, Geffen L, Bryer A, Pappas G, Steyn K, Cole P, Meyers A, Motala A, Mavengere P, Odendaal HJ, Combrinck A, Gaziano TA, Taylor B, vann Heever Ad, Klein R, Butkow N, Potgieter R, Anderson L, Kruger T, Webb D, Becker A, Frey M, McCoy T, Newton M, Palane M, Parkin M, Maseko A, Middlemost S, Mntla PS, Rayner B, van Rensburg B, Woodiwiss AJ, Mimran A, Narkiewicz K, O'Brien E, Poulter N, Reddy KS, Waeber B, Connor M, Raal FJ, Dalby AJ, Oosthuizen O, Onwubere B, Damasceno A. Hypertension guidelines 2003 update. <i>South African Medical Journal</i> 2004; 209-224.	Leitlinie
Mistry NB, Westheim AS, Kjeldsen SE. The angiotensin receptor antagonist valsartan: A review of the literature with a focus on clinical trials. <i>Expert opinion on pharmacotherapy</i> 2006; 575-581.	Übersichtsartikel
Moawad MA, Hassan W. Update in hypertension: The seventh joint national committee report and beyond. <i>Annals of Saudi Medicine</i> 2005; 453-458.	Keine Diabetesentstehung

Ausgeschlossene Literatur (Medizin) – Fortsetzung

Moawad MA. The need for evidence in hypertension management: Historical perspective. <i>Annals of Saudi Medicine</i> 2005; 367-374.	Übersichtsartikel
Moen MD, Wagstaff AJ. Losartan: a review of its use in stroke risk reduction in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. <i>Drugs</i> 2005; 65(18): 2657-2674.	Übersichtsartikel
Mohsen IM, Igho-Pemu P, Singh D, Wenzel RR. Angiotension receptor blockers may be similarly effective to other antihypertensive drugs for primary prevention in the short term. <i>Evidence-based Cardiovascular Medicine</i> 2006; 89-93.	Keine Originalpublikation
Morganti A. Should a diuretic always be the first choice in patients with essential hypertension? The case for no. <i>Journal of the American Society of Nephrology</i> 2005; S70-S73.	Übersichtsartikel
Moser M, Bakris GL, Black H. Roundtable discussion: Problems in the management of hypertension. <i>Journal of Clinical Hypertension</i> 2002; 207-213.	Keine Studie
Moser M, Messerli FH, Grossman E, Leonetti G. Diuretics and new onset diabetes: Is it a problem? [2] (multiple letters). <i>Journal of hypertension</i> 2005; 666-669.	Keine Originalpublikation
Moser M. A touch of high blood pressure. <i>Journal of Clinical Hypertension</i> 2002; 10-12.	Keine Diabetesentstehung
Moser M. Diuretics revisited – Again. <i>Journal of Clinical Hypertension</i> 2001; 136-138.	Diabetes Komorbidität
Moser M. From JNC I to JNC 7 – What Have We Learned? <i>Progress in cardiovascular diseases</i> 2006; 303-315.	Keine Diabetesentstehung
Moser M. Results of ALLHAT: Is this the final answer regarding initial anti-hypertensive drug therapy? <i>Archives of internal medicine</i> 2003; 1269-1273.	Übersichtsartikel zu ALLHAT
Moser M. Results of the ALLHAT trial: Is the debate about initial anti-hypertensive drug therapy over? <i>Journal of Clinical Hypertension</i> 2003; 5-8.	Keine Diabetesentstehung
Moser M. Is new-onset diabetes of clinical significance in treated hypertensive patients? – Con. <i>Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)</i> 2006; 8(2): 126-132.	Übersichtsartikel
Moser M. More confusing messages from the hypertension treatment trials. <i>Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)</i> 2006; 8(1): 8-11.	Übersichtsartikel
Moser M. More on isolated systolic hypertension, diabetes, nephropathy and hypertension, and use of low-sodium diets in obese hypertensives. <i>Journal of Clinical Hypertension</i> 2002; 89-90.	Diabetes Grunderkrankung
Mulrow CD, Pignone M. Evidence based management of hypertension: What are the elements of good treatment for hypertension? <i>British Medical Journal</i> 2001; 1107-1109.	Keine Diabetesentstehung
Naritomi H, Fujita T, Ito S, Ogihara T, Shimada K, Shimamoto K, Tanaka H, Design and baseline characteristics of an observational study in Japanese patients with hypertension: Japan Hypertension Evaluation with Angiotensin II Antagonist Losartan Therapy (J-HEALTH). <i>Hypertension Research</i> 2007; 807-814.	Keine Diabetesentstehung, Japan
Neal B. Review: ACE inhibitors, calcium antagonists, and more intensive blood pressure lowering strategies reduce cardiovascular events. <i>Evidence-Based Medicine</i> 2001; 111.	Zu wenig Info; Text zu kurz, Abstract
Nicholls MG. LIFE and SCOPE: What guidance do they offer alongside ALLHAT and ANBP2? <i>Journal of human hypertension</i> 2004; 295-300.	Keine Diabetesentstehung; Diabetes Komorbidität
Nicholls MG, Robertson JIS, Inagami T. The renin-angiotensin system in the twenty-first century. <i>Blood Pressure</i> 2001; 327-343.	Keine Diabetesentstehung
Nilsson PM, Cifkova R, Kjeldsen SE, Mancia G. European Society of Hypertension Scientific Newsletter: Update on Hypertension Management: Prevention of type 2 diabetes mellitus with antihypertensive drugs. <i>Journal of hypertension</i> 2006; 2478-2482.	Übersichtsartikel
N. N. 64th Scientific Sessions of the American Diabetes Association. <i>Practical Diabetes International</i> 2004; 314-316a.	Übersichtsartikel, Konferenz Paper
N. N. ACE inhibitors as multifunctional agents. <i>British Journal of Cardiology</i> 2001; 360-361.	Diabetes Komorbidität
N. N. Aliskiren. Arterial hypertension: No evidence of clinical efficacy. <i>Prescrire International</i> 2008; 47-50.	Keine Diabetesentstehung

Ausgeschlossene Literatur (Medizin) – Fortsetzung

N. N. Amlodipine/valsartan fixed-dose combination: A guide to its use in hypertension. <i>Drugs and Therapy Perspectives</i> 2008; 5-8.	Keine Diabetesentstehung
N. N. ASCOT – Hold your horses! <i>MeReC Extra</i> 2005.	Übersicht
N. N. ASCOT: Final results confirm better outcomes with amlodipine/perindopril regimen. <i>British Journal of Cardiology</i> 2005; 339-340.	Kongressposter
N. N. Assessment of cardiovascular risk and simultaneous treatment of multiple risk factors is important in patients with metabolic syndrome. <i>Drugs and Therapy Perspectives</i> 2008; 13-17.	Keine Diabetesentstehung
N. N. Carvedilol does not adversely affect glycemic control. <i>Geriatrics</i> 2005; 13-14.	Hypertonie als Diabeteskomorbidität
N. N. Carvedilol well tolerated in elderly population. <i>British Journal of Cardiology</i> 2004; 267.	Keine Infos; zu kurzer Text
N. N. Effects of lowered LDL and blood pressure targets on atherosclerosis and CVD events. <i>Nature Clinical Practice Endocrinology and Metabolism</i> 2008; 426.	Diabetikerpopulation, keine Diabetesentstehung
N. N. Ein problem, das man kennen sollte: Erhöhtes Diabetes Risiko unter antihypertensiva? A problem which one should be aware of: Increased risk of diabetes during therapy with antihypertensive drugs? <i>MMW-Fortschritte der Medizin</i> 2004; 50-51.	Übersichtsartikel
N. N. Eprosartan - Hypertension: A me-too angiotensin II antagonist; no advance. <i>Prescrire International</i> 2001; 191.	Zu kurzer Text; keine Info
N. N. Heart Institute of Japan candesartan randomized trial for evaluation in coronary artery disease (HIJ-CREATE). <i>ACC Cardiosource Review Journal</i> 2007; 77.	Posterabstract, Japan
N. N. Hochdrucktherapie bei Typ 2 Diabetikern. Sartan schützt auch die Nieren. Treatment of hypertension in patients with type 2 diabetes. Sartan also protects the kidneys. <i>MMW Fortschritte der Medizin</i> 2001; 143(31-32): 44.	Diabetikerpopulation, keine Diabetesentstehung
N. N. Hochdruck-Therapie mit ACE-Hemmer. Ein Drittel weniger Diabetesfälle. Therapy of hypertension with ACE inhibitors. One third fewer cases of diabetes. <i>MMW Fortschritte der Medizin</i> 2002; 144(10): 63.	Bericht
N. N. Hypertension in type 2 diabetes – Targeting angiotensin. <i>Drug and Therapeutics Bulletin</i> 2005; 41-45.	Editorial
N. N. INVEST endorses Verapamil in hypertensives with CAD and highlights diabetes prevention. <i>Cardiovascular journal of South Africa: official journal for Southern Africa Cardiac Society [and] South African Society of Cardiac Practitioners</i> 2003; 14(4): 208-211.	Übersichtsartikel
N. N. New indication for irbesartan. <i>Current Drug Discovery</i> 2002; 12.	Diabetes Grunderkrankung und Risikofaktor
N. N. Peripheral arterial disease – The forgotten risk. <i>British Journal of Cardiology</i> 2006; 24-26.	Keine Diabetesentstehung, Diabetes als Risikofaktor für Hypertonie; Diabetes Grunderkrankung
N. N. PharmaCE test questions. <i>Journal of Pharmacy Technology</i> 2000; 180-181.	Keine Studie
N. N. Results of the ASCOT-BPLA trial: No practical implications for treatment of hypertension. <i>Prescrire International</i> 2006; 112.	Keine Diabetesentstehung
N. N. Section IV: Long-term management of the transplant recipient. <i>Nephrology Dialysis Transplantation</i> 2002; 3-67.	Kein Inhalt
N. N. Some antihypertensives are more effective than others for black people. <i>Evidence-based Cardiovascular Medicine</i> 2005; 15.	Keine Diabetesentstehung
N. N. Telmisartan. <i>Drugs in R and D</i> 2002; 250-256.	Diabetes als Komorbidität
N. N. The Canadian recommendations for the management of hypertension. <i>Canadian Pharmaceutical Journal</i> 2003; 45-52.	Keine Diabetesentstehung; Leitlinien
N. N. The PCCS roadshow 2002. <i>British Journal of Cardiology</i> 2003; 11-13.	Keine Diabetesentstehung
N. N. Thiazide diuretics preferred in ALLHAT as first step in treating hypertension. <i>Pharmaceutical Journal</i> 2003; 4.	Zu wenig Info; Text zu kurz
N. N. 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). <i>JAMA</i> 2002; 288(23): 2981-2997.	Keine Diabetesentstehung erwähnt

Ausgeschlossene Literatur (Medizin) – Fortsetzung

N. N. Treatment compliance: More complex than it seems. <i>Prescrire International</i> 2007; 262.	Keine Diabetesentstehung
N. N. Trial shows value of prompt blood pressure control. <i>Pharmaceutical Journal</i> 2004; 758.	Zu wenig Info; Diabetesneuentstehung kurz erwähnt; Text zu kurz
N. N. Update on the efficacy of angiotensin receptor blockers in treatment of hypertension. <i>American Journal of Managed Care</i> 2005; S386-S391.	Keine Diabetesentstehung
N. N. What's new in the journals? <i>Diabetic Medicine</i> 2000; 85-86.	Asiatische Bevölkerungsgruppe
Ogihara T, Nakao K, Fukui T, Fukiyama K, Ueshima K, Oba K, Sato T, Saruta T. Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks: candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial. <i>Hypertension</i> 2008; 51(2): 393-398.	Japan
Olson MK. Are novel drugs more risky for patients than less novel drugs? <i>Journal of Health Economics</i> 2004; 1135-1158.	FDA untersucht andere Arzneimittel auf Verträglichkeit
Ong HT. Hypertension update: Lessons from the literature. <i>Medical Journal of Malaysia</i> 2002; 510-514.	Diabetes als Komorbidität
Opie LH. Beta-blockade should not be among several choices for initial therapy of hypertension. <i>Journal of hypertension</i> 2008; 161-163.	Übersichtsartikel
Opie LH, Schall R. Old antihypertensives and new diabetes. <i>Journal of hypertension</i> 2004; 1453-1458.	Übersichtsartikel
Os I, Franco V, Kjeldsen SE, Manhem K, Devereux RB, Gerds E, Hille DA, Lyle PA, Okin PM, Dahlöf B, Oparil S. Effects of losartan in women with hypertension and left ventricular hypertrophy: results from the Losartan Intervention for Endpoint Reduction in Hypertension Study. <i>Hypertension</i> 2008; 51(4): 1103-1108.	Diabetesneuentstehung, Post-hoc-Analyse zur LIFE-Studie
Östergren J. Candesartan for the treatment of hypertension and heart failure. <i>Expert opinion on pharmacotherapy</i> 2004; 1589-1597.	Diabetes Komorbidität
Padilla MCA, Armas-Hernández MJ, Hernández RH, Israili ZH, Valasco M. Update of diuretics in the treatment of hypertension. <i>American journal of therapeutics</i> 2007; 154-160.	Übersicht, keine Diabetesentstehung
Padwal R, Laupacis A. Antihypertensive Therapy and Incidence of Type 2 Diabetes: A systematic review. <i>Diabetes Care</i> 2004; 247-255.	Grunderkrankung Diabetes
Papadopoulos DP, Papademetriou V. Metabolic side effects and cardiovascular events of diuretics: should a diuretic remain the first choice therapy in hypertension treatment? The case of yes. <i>Clinical and experimental hypertension (New York, N. Y.: 1993)</i> 2007; 29(8): 503-516.	Thema nicht getroffen
Park KW. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, AG receptor blockers, and aldosterone receptor antagonists. <i>International Anesthesiology Clinics</i> 2005; 23-37.	Übersichtsartikel
Pepine CJ, Kowey PR, Kupfer S, Kolloch RE, Benetos A, Mancina G, Coca A, Cooper-Dehoff RM, Handberg E, Gaxiola E, Sleight P, Conti CR, Hewkin AC, Tavazzi L. Predictors of adverse outcome among patients with hypertension and coronary artery disease. <i>J Am Coll. Cardiol</i> 2006; 47(3): 547-551	Keine Diabetesentstehung
Petrie JR, Kirby M. Commonly asked questions: Hypertension. <i>British Journal of Diabetes and Vascular Disease</i> 2003; 270-273.	Keine Diabetesentstehung
Pfeffer MA, Frohlich ED. Improvements in clinical outcomes with the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors: Cross-fertilization between clinical and basic investigation. <i>American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology</i> 2006; H2021-H2025.	Diabetes Grunderkrankung
Pham AQ. Important considerations for managing essential hypertension. <i>Pharmacy Times</i> 2008; H10.	Keine Diabetesentstehung, Infoblatt
Phillips RA. New-onset diabetes mellitus less deadly than elevated blood pressure? Following the evidence in the administration of thiazide diuretics. <i>Archives of internal medicine</i> 2006; 166(20): 2174-2176.	Übersichtsartikel
Plosker GL, Keam SJ. Candesartan cilexetil: a pharmacoeconomic review of its use in chronic heart failure and hypertension. <i>Pharmacoeconomics</i> 2006; 24(12): 1249-1272.	Ökonomische Bewertung, Candesartan, Hintergrund
Prichard BNC, Sever P. The Second Lilly Prize Lecture, University of Newcastle, July 1977. beta-adrenergic receptor blockade in hypertension, past, present and future. <i>British Journal of Clinical Pharmacology</i> 2004; S828-S830.	Kommentar

Ausgeschlossene Literatur (Medizin) – Fortsetzung

Quintana H. Medical case study. Ochsner Journal 2003; 40-41.	Fallstudie: 1 Patient, geringe Fallzahl
Rahn KH. Die therapie der hypertonie: Einfluss neuer interventionsstudien und metaanalysen. Antihypertensive therapy: Influence of new intervention studies and meta-analyses. Nieren- und Hochdruckkrankheiten 2007; 136-143.	Übersicht
Rashidi A. Risk of diabetes in patients taking thiazide diuretics [3]. Mayo Clinic Proceedings 2006; 1637-1638	Keine Studie, Brief, Kommentar
Rayner B. ASCOT-BPLA signals changes to hypertension guidelines. Cardiovascular Journal of South Africa 2005; 244-245.	Editorial
Reznik J, Newton W. Diuretics are first choice for hypertension. Journal of Family Practice 2003; 664-667.	Keine Diabetesentstehung
Robbiano L, Martelli A, Brambilla G. Discrepancies between use of anti-hypertensive drugs and guidelines indications: Pharmacoeconomic implications. Journal of human hypertension 2005; 819-822.	Übersichtsartikel
Rosendorff C. Progestins and potassium. American Journal of Hypertension 2005; 741-743.	Editorial
Ruilope LM, Saruta T. Barnidipine: A viewpoint. Drugs 2001; 997-998.	Zu kurzer Text; keine Info
Ruscin JM, Hanlon JT. Pharmacotherapy update 2002. Annals of Long-Term Care 2002; 37-39.	Keine Diabetesentstehung
Salam AM. What are the best first-line antihypertensives: Answers and more questions from the ALLHAT study. Expert Opinion on Investigational Drugs 2003; 879-885.	Diabetesentstehung
Salveti A, Ghiadoni L. Thiazide diuretics in the treatment of hypertension: An update. Journal of the American Society of Nephrology 2006; S25-S29.	Übersichtsartikel
Samuelsson O, Pennert K, Andersson O, Berglund G, Hedner T, Persson B, Wedel H, Wilhelmsen L. Diabetes mellitus and raised serum triglyceride concentration in treated hypertension – are they of prognostic importance? Observational study. Br Med J 1996; 660-663.	Keine Diabetesentstehung
Sarafidis PA, Bakris GL. Antihypertensive treatment with beta-blockers and the spectrum of glycaemic control. QJM 2006; 431-436.	Diabetes Komorbidität
Sarafidis PA, Bakris GL. Antihypertensive therapy and the risk of new-onset diabetes. Diabetes Care 2006; 29(5): 1167-1169.	Übersichtsartikel
Sarafidis PA, McFarlane SI, Bakris GL. Antihypertensive agents, insulin sensitivity, and new-onset diabetes. Current diabetes reports 2007; 7(3): 191-199.	Übersichtsartikel
Sawicki P, Anlauf M, Haller H. IQWIG-Vorbericht: Diuretika sind die besten Antihypertensiva. Wie geht es weiter in der Hochdrucktherapie?	Keine Studie, Interview
Scheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus: Part 2. Overview of physiological and biochemical mechanisms. Diabetes and Metabolism 2004; 498-505.	Übersichtsartikel
Scheen AJ. Prevention of type 2 diabetes mellitus through inhibition of the Renin-Angiotensin system. Drugs 2004; 64(22): 2537-2565.	Übersichtsartikel
Schernthaner G. Erfolge der Blutdrucksenkung bei Diabetes-Patienten. Success of blood pressure reduction in diabetic patients. Deutsche medizinische Wochenschrift (1946) 2006; 131 Suppl 8: S247-S251	Antihypertensive Behandlung in Diabetikerpopulation
Segall L, Covic A, Goldsmith DJA. Direct renin inhibitors: The dawn of a new era, or just a variation on a theme? Nephrology Dialysis Transplantation 2007; 2435-2439.	Keine Diabetesentstehung
Segura J, Roldán C, García-Donaire JA, Ruilope LM. Prediabetes and cardiovascular risk in hypertensive patients. Current hypertension reports 2006; 97-100.	Keine Diabetesentstehung
Sever P. ALLHAT: Definitive answers or continuing uncertainty? JRAAS – Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System 2003; 3-5.	Keine Diabetesentstehung
Sever P. ASCOT a four horse race. JRAAS – Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System 2005; 51-54.	Kommentar
Sever P. New hypertension guidelines from the National Institute for Health and Clinical Excellence and the British Hypertension Society. JRAAS – Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System 2006; 61-63.	Leitlinien

Ausgeschlossene Literatur (Medizin) – Fortsetzung

Sever PS, Poulter NR, Elliott WJ, Jonsson MC, Black HR. Blood pressure reduction is not the only determinant of outcome. <i>Circulation</i> 2006; 113(23): 2754-2772.	Übersichtsartikel
Sever PS, Poulter NR. Hypertension drug trials: Past, present, and future. <i>Journal of human hypertension</i> 2000; 729-738.	Keine Diabetesneuentstehung
Sharma AM. Does it matter how blood pressure is lowered in patients with metabolic risk factors? <i>Journal of the American Society of Hypertension</i> 2008; S23-S29.	Übersichtsartikel
Sharma AM, Janke J, Gorzelnik K, Engeli S, Luft FC. Angiotensin blockade prevents type 2 diabetes by formation of fat cells. <i>Hypertension</i> 2002; 40(5): 609-611.	Keine Studie, Hypothesenpapier
Sheffield JVL, Larson EB. Update in general internal medicine. <i>Annals of Internal Medicine</i> 2001; 269-278.	Diabetes als Grunderkrankung
Sheridan R, Baldwin N. Impact of ASCOT on hypertension treatment and guidelines in older adults. <i>Age and Ageing</i> 2006; 214-217.	Übersichtsartikel
Sierra C, Ruilope LM. New-onset diabetes and antihypertensive therapy: Comments of ALLHAT trial. <i>JRAAS – Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System</i> 2003; 169-170.	Übersichtsartikel
Siest G, Bastien B, Benachour H, Herbeth B, Jeannesson E, Lambert D, Samara A, Visvikis-Siest S. From human genetic variations to prediction of risks and responses to drugs and the environment. <i>Personalized Medicine</i> 2007; 95-104.	Keine Diabetesentstehung und Hypertoniebehandlung
Sjöholm A. ALLHAT: a critical assessment. <i>Blood Pressure</i> 2004; 13(2): 75-79.	Kommentar
Slany J. Kommentar: Die wiederkehr der toten. Effect of doxazosin gastrointestinal therapeutic system as third-line antihypertensive therapy on blood pressure and lipids in the anglo-scandinavian cardiac outcomes trial: Commentary. <i>Journal für Hypertonie</i> 2008; 32-33.	Keine Diabetesneuentstehung
Slany J. Hochdrucktherapie des polymorbiden alten Menschen. <i>Therapy of hypertension in elderly patients with multiple morbidity. Wiener medizinische Wochenschrift (1946)</i> 2004; 154 Spec No 1(1): 4-6.	Übersichtsartikel
Smith DH. Fixed-dose combination antihypertensives and reduction in target organ damage: are they all the same? <i>American journal of cardiovascular drugs: drugs, devices, and other interventions</i> 2007; 7(6): 413-422.	Keine Diabetesentstehung
Smith WHT, Ball SG. Ramipril. <i>International Journal of Clinical Practice</i> 2000; 255-260.	Diabetes Grunderkrankung und Risikofaktor
Solski LV, Longyore DS. Prevention of type 2 diabetes mellitus with angiotensin-converting-enzyme inhibitors. <i>American Journal of Health-System Pharmacy</i> 2008; 935-940.	Übersichtsartikel
Staessen JA, Birkenhäger WH. VALUE: To the heart of the matter. <i>Journal of hypertension</i> 2004; 1431-1434.	VALUE; Diabetesneuentstehung wird beschrieben, aber nicht Originalpublikation
Staessen JA, Li Y, Thijs L, Wang JG. Blood pressure reduction and cardiovascular prevention: an update including the 2003-2004 secondary prevention trials. <i>Hypertens. Res</i> 2005; 28(5): 385-407.	Keine Diabetesentstehung
Staessen JA, Thijs L, Li Y, Kuznetsova T, Richart T, Wang J, Birkenhäger WH. 'Beyond blood pressure' means multiple risk factor intervention, not pleiotropic antihypertensive drugs. <i>Current opinion in cardiology</i> 2007; 22(4): 335-343.	Diabetesneuentstehung wird erwähnt, bezieht sich aber auf die Ergebnisse von Elliot et al.
Standridge JB, Sealey JE, Laragh JH, Houston MC, Gavras H, Johnson RJ, Blumenfeld JD, Brown M, Egan BM, Meltzer JI, Shimosawa T, Fujita T. A free-ranging roundtable discussion on hypertension. <i>Journal of human hypertension</i> 2005; 259-266.	Kommentar
Standridge JB. A family physician questions the conclusions from ALLHAT. <i>American Journal of Hypertension</i> 2004; 361-365.	Zu wenig Info zur Diabetesentstehung
Stas S, Appesh L, Sowers J. Metabolic safety of antihypertensive drugs: myth versus reality. <i>Current hypertension reports</i> 2006; 8(5): 403-408.	Übersichtsartikel
Stewart JR, Yeun JY. Initial therapy for uncomplicated hypertension: Insights from the alphabetic maze of recent studies. <i>Minerva Medica</i> 2003; 215-227.	Keine Diabetesentstehung

Ausgeschlossene Literatur (Medizin) – Fortsetzung

Stump CS, Hamilton MT, Sowers JR. In reply [4]. Mayo Clinic Proceedings 2006; 1638.	Keine Studie
Stump CS, Sowers JR. Prevention of type 2 diabetes: Role of the renin-angiotensin-aldosterone system and antihypertensive therapy. Advanced Studies in Medicine 2006; 231-239.	Übersichtsartikel
Swarbrick MM, Havel PJ. Physiological, pharmacological, and nutritional regulation of circulating adiponectin concentrations in humans. Metabolic Syndrome and Related Disorders 2008; 87-102.	Keine Diabetesentstehung
Thomas GN, Chan P, Tomlinson B. The role of angiotensin II type 1 receptor antagonists in elderly patients with hypertension. Drugs & aging 2006; 23(2): 131-155.	Übersichtsartikel
Thomas MC, Johnston CI. Valsartan. Journal of Drug Evaluation 2004; 67-101	Keine Diabetesentstehung
Townsend RR. Am I more likely to develop diabetes if I have high blood pressure? Journal of Clinical Hypertension 2003; 175-176.	Kurze Übersicht/Kommentar
Tsouli SG, Liberopoulos EN, Kiortsis DN, Mikhailidis DP, Elisaf MS. Combined treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers: A review of the current evidence. Journal of Cardiovascular Pharmacology and Therapeutics 2006; 1-15.	Keine Diabetesentstehung
Tuomilehto J, Lindstrom J, Eriksson JG, Valle TT, Hamalainen H, Ilanne-Parikka P, Keinanen-Kiukaanniemi S, Laakso M, Louheranta A, Rastas M, Salminen V, Uusitupa M. Prevention of type 2 diabetes mellitus by changes in lifestyle among subjects with impaired glucose tolerance. N Engl J Med 2001; 344(18): 1343-1350.	Keine Antihypertensiva
Turnbull F, Neal B, Ninomiya T, Algert C, Arima H, Barzi F, Bulpitt C, Chalmers J, Fagard R, Gleason A, Heritier S, Li N, Perkovic V, Woodward M, MacMahon S. 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(7653): 1121-1123.	Keine Diabetesentstehung
Ueshima H. Diuretics usage and future issues. Hypertension Research 2006; 835-836.	Editorial
Unger T. Lessons from ALLHAT. Are low budget diuretics first line therapy in hypertension? Zeitschrift für Kardiologie 2004; 93(5): 349-356.	Übersichtsartikel zur ALLHAT
Unger T. The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial program. American Journal of Cardiology 2003; 28G-34G.	ONTARGET → Diabetesentstehung als Endpunkt, Übersicht, keine Ergebnisse
Van der Giet M, Paul M. Antihypertensive Therapie. Was gibt es Neues bei den Kombinationen? New tendencies in combination antihypertensive therapy. MMW Fortschritte der Medizin 2005; 147(46): 44-46.	Übersichtsartikel
Van Zwieten PA. Do we need new antihypertensive treatments? Blood Pressure 2007; 291-300.	Übersichtsartikel
Verdecchia P, Angeli F, Reboldi G. New-onset diabetes, antihypertensive treatment, and outcome. Hypertension 2007; 459-460.	Kommentar, Editorial
Verdecchia P, Angeli F, Reboldi G, Gattobigio R. Is the development of diabetes with antihypertensive therapy a problem? – Pro. Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.) 2006; 8(2): 120-126.	Übersichtsartikel
Vidt DG. A change of heart on beta-blocker therapy. Consultant 2006; 435-436.	Keine Diabetesentstehung
Vikram NK, Misra A, Devi JR. Accelerated hypertension due to rosiglitazone therapy [1]. Indian Heart Journal 2002; 733.	Zu kurzer Text; keine Info
Volpe M, Trimarco B. A novel molecule of the angiotensin II receptor blocker class: Focus on olmesartan medoxomil. High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention 2005; 79-89.	Übersichtsartikel
Wagstaff AJ, Cohn JN, Frost L, Kahan T, Kjeldsen SE, Schwartz GL, Staessen JA. Valsartan/Hydrochlorothiazide: A review of its use in the management of hypertension. Drugs 2006; 1881-1901.	Übersichtsartikel
Waugh J, Keating GM. Losartan: In the reduction of stroke risk in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. American Journal of Cardiovascular Drugs 2003; 371-377.	Übersichtsartikel

Ausgeschlossene Literatur (Medizin) – Fortsetzung

Weber MA. New results and analyses expand and modify key interpretations of the ALLHAT Trial. Reviews in Cardiovascular Medicine 2004; 164-169.	Meeting Abstract
Wilding J, Williams G, Drummond G, Marshall T, Rouse A, Eisenberg J, Hey A, Chowdhury TA, Sandvik H, Stewart M, Sharvill NJ, Psaty BM, Furberg CD, Ramsay LE, Williams B, Potter JF, Johnston GD, MacGregor GA, Poston NR, Poulter NR, Russell G. Management of hypertension (multiple letters). British Medical Journal 2000; 576-580.	Leitlinie
Williams B. ASCOT - Hold on to your horses! British Journal of Cardiology 2005; 336-338.	Übersicht
Williams B. beta-blockers and the treatment of hypertension. Journal of hypertension 2007; 1351-1353.	Editorial
Williams B. Hypertension guidelines in the UK: A time for change. British Journal of Cardiology 2006; 233-237.	Leitlinien
Williams B. The obese hypertensive: The weight of evidence against beta-blockers. Circulation 2007; 1973-1974.	Editorial
Williams B. The Year in Hypertension. Journal of the American College of Cardiology 2006; 1698-1711.	Übersichtsartikel
Williams B. VALUE and supremacy of blood pressure control for cardiovascular protection. Journal of hypertension 2004; 1435-1437.	Übersicht zur VALUE-Studie, keine Originalpublikation
Wright JT, Davis BR, Psaty BM. Amlodipine or lisinopril was not better than chlorthalidone in lowering CHD risk in hypertension. Evidence-Based Medicine 2003; 105.	Keine Diabetesentstehung
Wu A. Should beta-blockers still be used as initial antihypertensive agents in uncomplicated hypertension? Annals of the Academy of Medicine Singapore 2007; 962-964.	Übersichtsartikel
Yeo WW. The role of angiotensin receptor blockers in hypertension. British Journal of Cardiology 2003; S8-S14.	Diabetes als Komorbidität
Young JB. ACE inhibitors as cardioprotective agents. American Journal of Managed Care 2002; 30-37.	Diabetes als Komorbidität
Zanchetti A, Elmfeldt D. Findings and implications of the Study on Cognition and Prognosis in the Elderly (SCOPE) – A review. Blood Pressure 2006; 71-79.	Keine Diabetesentstehung
Zanchetti A, Hennig M, Baurecht H, Tang R, Cuspidi C, Carugo S, Mancia G. Prevalence and incidence of the metabolic syndrome in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) and its relation with carotid intima-media thickness. Journal of hypertension 2007; 2463-2470.	Antihypertensiva und Diabetesentstehung, Post-hoc-Analyse
Zannad F. Drugs: Foreword. Drugs 2000; viii-viix.	Keine Diabetesentstehung
Zanolla L, Vassanelli C. Reducing diabetes incidence through the inhibition of the renin-angiotensin system: A strategy for reducing cardiovascular mortality and morbidity? Journal of Cardiovascular Medicine 2007; 473-482.	Übersichtsartikel
Zarnke KB. Recent developments in the assessment and management of hypertension: CHEP, ALLHAT and LIFE. Geriatrics and Aging 2003; 14-20.	Keine Diabetesentstehung
Zimmermann M, Unger T. Challenges in improving prognosis and therapy: the Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global End point Trial programme. Expert opinion on pharmacotherapy 2004; 5(5): 1201-1208.	Expertenmeinung, keine Ergebnisse

ALLHAT = The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (Studie). FDA = Food and Drug Administration. LIFE = The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension (Studie). ONTARGET = The Ongoing Telmisartan Alone and in Combination with Ramipril Global Endpoint Trial (Studie). VALUE = The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation trial (Studie).

9.5.2 Ökonomie

Autor, Titel	Ausschlussgrund
Ambrosioni E. Pharmacoeconomic study of first-line perindopril/indapamide combination in lowering blood pressure and reducing albuminuria. High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention 2005; 203-213.	Diabetikerpopulation, keine Diabetesentstehung
Brady AJB. Editorial. Drugs in Context 2006; 3-4.	Keine Ökonomie, kein Download möglich
Brown MJ, Cruickshank JK, Dominiczak AF, MacGregor GA, Poulter NR, Russell GI, Thom S, Williams B. Better blood pressure control: How to combine drugs. Journal of Human Hypertension 2003; 81-86.	Übersichtsartikel mit Diabetesentstehung, keine Ökonomie
Burch S, Ou N. Current indications for ACE inhibitors and HOPE for the future. American Journal of Managed Care 2002; 478-490.	Keine Diabetesentstehung, keine Ökonomie
Butler L, Lynch C. The new renin antagonist: Aliskiren. U. S. Pharmacist 2008; 38-42.	Übersichtsartikel, keine Ökonomie
Campbell N, Chockalingam A. Management of hypertension: Pharmacotherapy. Indian Heart Journal 2005; 644-647.	Keine Diabetesentstehung, keine Ökonomie
Carter BL, Sica DA. Strategies to improve the cardiovascular risk profile of thiazide-type diuretics as used in the management of hypertension. Expert Opinion on Drug Safety 2007; 583-594.	Keine Diabetesentstehung, keine Ökonomie
Cases A. Omapatrilat: Clinical pharmacology. Drugs of Today 2000; 817-828.	Diabetespopulation, keine Ökonomie
Daugherty KK. Aliskiren. American Journal of Health-System Pharmacy 2008; 1323-1332.	Keine Diabetesentstehung, keine Ökonomie
De Miguel AG, Jiménez-García R, San Martín M, Fernández G, I, Vega CA, Martínez GJ, Hernández HG. Drug surveillance study of amlodipine in patients with hypertension not controlled with drug therapy: NORCON study. Current Therapeutic Research – Clinical and Experimental 2000; 863-870.	Keine Ökonomie
De Simone G, De Divitiis O. Benefits of diuretic-based low-cost antihypertensive therapy. High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention 2005; 73-78.	Übersichtsartikel
Düsing R. Diuretika-Erste Wahl bei der Hypertoniebehandlung? Diuretics-first line treatment for hypertension? Herz 2003; 28(8): 738-743.	Übersichtsartikel/keine ökonomische Betrachtung
Ferro A, Pitt B. Renin inhibitors: An important advance in hypertension treatment? International Journal of Clinical Practice 2006; 1336-1337.	Übersichtsartikel, keine Ökonomie
Friedewald VE, Jones PH, Kaplan NM, Pool JL, Roberts WC. The Editor's Roundtable: Concurrent Hypertension and Dyslipidemia. American Journal of Cardiology 2007; 134-144.	Interviewartikel, keine Ökonomie
Gojanovic B, Feihl F, Liaudet L, Waeber B. Concomitant calcium entry blockade and inhibition of the renin-angiotensin system: A rational and effective means for treating hypertension. JRAAS – Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System 2008; 1-9.	Übersichtsartikel, keine Ökonomie
Hollenberg NK. Is there a pharmacologic basis for combination renin axis blockade? Kidney International 2005; 2901-2903.	Keine Diabetesentstehung, keine Ökonomie
Holt R. News and views. Diabetes, Obesity and Metabolism 2003; 139-143.	Übersichtsartikel, Diabetespopulation, keine Ökonomie
Holt RIG. News and views. Diabetes, Obesity and Metabolism 2004; 312-317.	Übersichtsartikel, keine Ökonomie
Khan NA, Campbell NRC. Thiazide diuretics in the management of hypertension. Canadian Journal of Clinical Pharmacology 2004; e41-e44.	Keine Diabetesentstehung, keine Ökonomie
Khan NA, Hamet P, Lewanczuk RZ. Applying the 2005 Canadian Hypertension Education Program recommendations: 4. Managing uncomplicated hypertension. Canadian Medical Association Journal 2005; 865-867.	Keine Diabetesentstehung, keine Ökonomie
Kjeldsen SE, Hedner T, Himmelmann A. Prevention of cardiovascular disease in uncomplicated, mild hypertension - Need for prospective data from intervention trials. Blood Pressure 2004; 5-6.	Editorial, keine Ökonomie
Kostis JB, Kostis JB. Treating Hypercholesterolemia and Hypertension Based on Lifetime Global Risk. American Journal of Cardiology 2007; 138-142.	Kommentar, keine Ökonomie

Ausgeschlossene Literatur (Ökonomie) – Fortsetzung

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). <i>Journal of Hypertension</i> 2003; 1563-1574.	Diabetesentstehung, keine Ökonomie
Logan A. Time to reverse that altruism bypass. <i>British Journal of General Practice</i> 2002; 425.	Keine Ökonomie
Matchar DB, McCrory DC, Orlando LA, Patel MR, Patel UD, Patwardhan MB, Powers B, Samsa GP, Gray RN. Systematic review: Comparative effectiveness of angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor blockers for treating essential hypertension. <i>Annals of Internal Medicine</i> 2008; 16-29.	Keine Ökonomie
Mealy NE, Bayés M. Amlodipine besilate/atorvastatin calcium. <i>Drugs of the Future</i> 2005; 383-384.	Keine Ökonomie
Miller AE, Cziraky M, Spinler SA. ACE inhibitors versus ARBs: Comparison of practice guidelines and treatment selection considerations. <i>Formulary</i> 2006; 274-284.	Keine Ökonomie
N. N. 2007 ESH-ESC 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). <i>Blood Pressure</i> 2007; 135-232.	Leitlinien, keine Ökonomie
N. N. Initial therapy of hypertension [3]. <i>Obstetrics and Gynecology</i> 2005; 1140-1142.	Übersichtsartikel, keine Ökonomie
N. N. Opinion and evidence in hypertension and cardiovascular disease prevention. <i>High Blood Pressure and Cardiovascular Prevention</i> 2005; 45-51.	keine Diabetesentstehung, keine Ökonomie
N. N. Summary of the 2007 European Society of Hypertension (ESH) and European Society of Cardiology (ESC) guidelines for the management of arterial hypertension. <i>Vascular Health and Risk Management</i> 2007; 783-795.	Keine Diabetesneuentstehung, keine Ökonomie
Opie LH. Beta-blockade should not be among several choices for initial therapy of hypertension. <i>Journal of Hypertension</i> 2008; 161-163.	Übersichtsartikel, keine Ökonomie
Opie LH. Calcium channel blockers in hypertension: Reappraisal after new trials and major meta-analyses. <i>American Journal of Hypertension</i> 2001; 1074-1081.	Diabetikerpopulation, keine Diabetesentstehung, keine Ökonomie
Payne KA, Jaime CJ. Evaluating the true cost of hypertension management: Evidence from actual practice. <i>Expert Review of Pharmacoeconomics and Outcomes Research</i> 2004; 179-187.	Übersichtsartikel, keine Diabetesentstehung
Phillips P, Braddon J. ABCss: S is for salicylates. <i>Medicine Today</i> 2007; 55-58.	Keine Ökonomie
Pimenta E, Oparil S. Fixed combinations in the management of hypertension: Patient perspectives and rationale for development and utility of the olmesartan – Amlodipine combination. <i>Vascular Health and Risk Management</i> 2008; 653-664.	Keine Diabetesentstehung, keine Ökonomie
Prichard BNC, Graham B, Cruickshank JM. Beta-blockers in the third millennium – When are they really indicated? <i>Journal of Clinical and Basic Cardiology</i> 2001; 3-9.	Keine Diabetesentstehung, keine Ökonomie
Rosario BH, Hendra TJ. Telmisartan in the treatment of hypertension. <i>Expert Opinion on Drug Metabolism and Toxicology</i> 2008; 485-492.	Keine Ökonomie
Segura J, Campo C, Ruilope LM, Rodicio JL. Do we need to target 'pre-diabetic' hypertensive patients? <i>Journal of Hypertension</i> 2005; 2119-2125.	Keine Ökonomie
Shah S, Patel M, Goyal A, Amos A, Baeza R, Halabi A, Lam G, Mitchell RG, Oliveira G, Valente AM. Highlights from the American Heart Association Annual Scientific Sessions 2004: November 7-10, 2004. <i>American Heart Journal</i> 2005; 240-253.	Übersichtsartikel, keine Ökonomie
Sharma SK, Khanna N, Bhandari S. Should beta-blockers continue to open against hypertension? <i>Indian Heart Journal</i> 2006; 297-300.	Irrelevantes Thema, keine Ökonomie
Sica DA. Rationale for combination therapy in the treatment of hypertension. <i>JRAAS – Journal of the Renin-Angiotensin-Aldosterone System</i> 2002; 63-65.	Übersichtsartikel, keine Ökonomie

Ausgeschlossene Literatur (Ökonomie) – Fortsetzung

Tabrizchi R. Ilepatriil (AVE-7688), a vasopeptidase inhibitor for the treatment of hypertension. <i>Current Opinion in Investigational Drugs</i> 2008; 301-309.	Übersichtsartikel, keine Ökonomie
Taylor AA. Combination drug treatment of hypertension: Have we come full circle? <i>Current Cardiology Reports</i> 2004; 421-426.	Keine Ökonomie
Tejada T, Fornoni A, Lenz O, Materson BJ. Combination therapy with renin-angiotensin system blockers: Will amlodipine replace hydrochlorothiazide? <i>Current Hypertension Reports</i> 2007; 284-290.	Keine Ökonomie
Thürmann PA. Unerwünschte arzneimittelwirkungen: Diagnostik und bewertung Adverse drugs reactions: Diagnosis and assessment. <i>Pathologie</i> 2006; 6-12.	Thema verfehlt
Unger T. Lessons from ALLHAT. Are low budget diuretics first line therapy in hypertension? <i>Zeitschrift für Kardiologie</i> 2004; 93(5): 349-356	Keine Ökonomie
Valcárcel Y, Jiménez R, Aristegui R, Gil A. Effectiveness and Safety of Amlodipine in Newly Diagnosed Hypertensive Patients and in Previously Diagnosed Hypertensive Patients not Controlled with their Usual Treatment (NOTA Study). <i>Clinical Drug Investigation</i> 2003; 761-770.	Diabetes Komorbidität, keine Ökonomie
Waeber B. Managing hypertension in high-risk patients: Lessons and promises from the STRATHE and ADVANCE trials. <i>Journal of Hypertension</i> 2006; S19-S27.	Keine Diabetesentstehung, keine Ökonomie
Weber MA. Calcium channel antagonists in the treatment of hypertension. <i>American Journal of Cardiovascular Drugs</i> 2002; 415-431.	Diabetespopulation, keine Ökonomie
Weber MA. The ALLHAT report: A case of information and misinformation. <i>Journal of Clinical Hypertension</i> 2003; 9-13.	Kommentar, keine Ökonomie
Williams B. beta -blockers and the treatment of hypertension. <i>Journal of Hypertension</i> 2007; 1351-1353.	Diabetesentstehung und Betablocker, keine Ökonomie
Yassaie M. Introduction of valsartan into the 'Preferred Prescribing Practice' list for Wokingham PCT. <i>British Journal of Cardiology</i> 2003; S15-S17.	Diabetikerpopulation, keine Diabetesentstehung, keine Ökonomie
Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H, Dagenais G, Sleight P, Anderson C. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. <i>New England Journal of Medicine</i> 2008; 1547-1559.	Keine Diabetesentstehung, keine Ökonomie

Die systematische Bewertung medizinischer Prozesse und Verfahren, *Health Technology Assessment* (HTA), ist mittlerweile integrierter Bestandteil der Gesundheitspolitik. HTA hat sich als wirksames Mittel zur Sicherung der Qualität und Wirtschaftlichkeit im deutschen Gesundheitswesen etabliert.

Seit Einrichtung der Deutschen Agentur für HTA des DIMDI (DAHTA) im Jahr 2000 gehören die Entwicklung und Bereitstellung von Informationssystemen, speziellen Datenbanken und HTA-Berichten zu den Aufgaben des DIMDI.

Im Rahmen der Forschungsförderung beauftragt das DIMDI qualifizierte Wissenschaftler mit der Erstellung von HTA-Berichten, die Aussagen machen zu Nutzen, Risiko, Kosten und Auswirkungen medizinischer Verfahren und Technologien mit Bezug zur gesundheitlichen Versorgung der Bevölkerung. Dabei fallen unter den Begriff Technologie sowohl Medikamente als auch Instrumente, Geräte, Prozeduren, Verfahren sowie Organisationsstrukturen. Vorrang haben dabei Themen, für die gesundheitspolitischer Entscheidungsbedarf besteht.