



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

**– Vorbericht –**

**(vorläufige Nutzenbewertung)**

[Auftrag A05-09]

Version 1.0

Stand: 12.02.2007

Thema: Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie

Auftraggeber: Gemeinsamer Bundesausschuss

Datum des Auftrags: 22.02.2005

Interne Auftragsnummer: A05-09

Kontakt:

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

Dillenburger Straße 27

51105 Köln

Internet: [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de)

Tel.: 0221/35685-0

Fax: 0221/35685-1

E-Mail: [Berichte@iqwig.de](mailto:Berichte@iqwig.de)

Dieser Bericht wurde unter Beteiligung externer Sachverständiger erstellt. Externe Sachverständige, die wissenschaftliche Forschungsaufträge für das Institut bearbeiten, haben gemäß § 139b Abs. 3 Nr. 2 Sozialgesetzbuch – Fünftes Buch – Gesetzliche Krankenversicherung „alle Beziehungen zu Interessenverbänden, Auftragsinstituten, insbesondere der pharmazeutischen Industrie und der Medizinprodukteindustrie, einschließlich Art und Höhe von Zuwendungen“ offenzulegen. Das Institut hat von jedem der Sachverständigen ein ausgefülltes Formular „Darlegung potentieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete dreiköpfige Gremium des Instituts bewertet. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Im folgenden Text wurde bei der Angabe von Personenbezeichnungen jeweils die männliche Form angewandt. Dies erfolgte ausschließlich zur Verbesserung der Lesbarkeit.

Zu allen Dokumenten, auf die via Internet zugegriffen wurde und die entsprechend zitiert sind, ist das jeweilige Zugriffsdatum angegeben. Sofern diese Dokumente zukünftig nicht mehr über die genannte Zugriffsadresse verfügbar sein sollten, können sie im Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen eingesehen werden.

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie. Zu diesem Bericht können Stellungnahmen abgegeben werden, die gegebenenfalls zu einer Ergänzung und/oder Überarbeitung des Berichts führen können.

Schlagwörter: ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten, Antihypertensiva, Beta-Blocker, Bluthochdruck, Diuretika, Hypertonie, Kalziumantagonisten

Der vorliegende Bericht soll wie folgt zitiert werden:

IQWiG. Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie. Vorbericht A05-09. Köln: Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG); Februar 2007.

## **ALLGEMEINE KURZFASSUNG**

### **Hintergrund**

Bluthochdruck gehört zu den best untersuchten Risikofaktoren für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Bereits seit den 1960er Jahren ist aus großen Studien bekannt, dass eine Blutdruckbehandlung mit so genannten Diuretika das Risiko von Folgekrankheiten wie Schlaganfällen, Herzinfarkten oder Nierenschäden deutlich verringern kann. Nach Zahlen des Robert-Koch-Instituts haben in Deutschland bis zu 50 Prozent der erwachsenen Frauen und 60 Prozent der Männer erhöhten Blutdruck. Doch das fast 40 Jahre alte Wissen um die Sinnhaftigkeit einer Blutdruckreduktion wird nicht breit umgesetzt: In Deutschland und anderen Ländern erhält oft weniger als 1 von 10 Patienten mit hohem Blutdruck eine angemessene Behandlung.

Diese Unterversorgung hat auch die Einführung zahlreicher neuer Medikamente zur Senkung des Blutdrucks nicht behoben. Für die erste Stufe einer Behandlung stehen heute Wirkstoffe aus 5 Gruppen zur Auswahl: Neben den Diuretika sind das sogenannte Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten und Angiotensin-II-Antagonisten. Internationale Fachleute und Institutionen kommen derzeit zu unterschiedlichen Empfehlungen, mit welcher dieser Wirkstoffgruppen eine Behandlung in der Regel begonnen werden sollte.

### **Ziele**

Die vorliegende Untersuchung hat das Ziel, den Nutzen von 5 in Deutschland zur Behandlung von Bluthochdruck zugelassenen und verfügbaren Wirkstoffgruppen – Diuretika, Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten und Angiotensin-II-Antagonisten – zu vergleichen.

Dieser Bericht misst den Nutzen nicht anhand der Senkung des Blutdrucks, sondern anhand der Folgekomplikationen, die Bluthochdruck haben kann. Aus der Sicht von Patienten sind dabei für die Wahl eines Medikaments besonders die Auswirkungen auf folgende Therapieziele relevant: Lebensverlängerung, Vorbeugung von Herzerkrankungen, von Schlaganfällen, von sonstigen Herz-Kreislauf-Erkrankungen und von Nierenschäden. Hinzu kommen Aspekte wie gesundheitsbezogene Lebensqualität, Therapiezufriedenheit oder die Häufigkeit von Krankenhausaufenthalten. Außerdem werden unerwünschte Arzneimittelwirkungen verglichen.

### **Methodik**

Der Bericht konzentriert sich auf die Behandlung von erwachsenen Patienten (18 Jahre und älter) mit essentieller Hypertonie, der häufigsten Form erhöhten Blutdrucks. Bei etwa der Hälfte der Patienten reicht eine Therapie mit nur einem Wirkstoff (Monotherapie) zur Kontrolle des Blutdrucks aus, bei den übrigen muss ein zweites oder sogar ein drittes

Medikament kombiniert werden. Deshalb erscheint es durchaus sinnvoll, mit einem einzelnen Wirkstoff zu beginnen und erst nachfolgend im Bedarfsfall eine Kombinationstherapie einzuleiten. Darum schließt dieser Bericht nur randomisierte kontrollierte Studien ein, in denen die Studiengruppen zu Beginn mit einem einzelnen Wirkstoff aus einer der 5 Wirkstoffgruppen behandelt wurden und die Auswahl weiterer Wirkstoffe zur eventuellen Kombinationsbehandlung in den Studiengruppen vergleichbar war.

## **Ergebnisse**

Die Recherche in bibliographischen Datenbanken und Literaturverzeichnissen von Übersichtsartikeln identifizierte 16 relevante Studien, die Wirkstoffe aus den unterschiedlichen Gruppen direkt miteinander verglichen und aus denen sich die folgenden Aussagen ableiten ließen:

In Hinblick auf das Therapieziel „Lebensverlängerung“ zeigte sich keine Wirkstoffgruppe einer anderen überlegen.

Bei der Vorbeugung von Schlaganfall und Herzkrankheiten hingegen gab es Unterschiede zwischen einzelnen Wirkstoffgruppen. Thiaziddiuretika und Chlorthalidon, eine Untergruppe der Diuretika, schnitten deutlich besser ab als ACE-Hemmer und Kalziumantagonisten bei der Vorbeugung von Herzversagen. Diese Diuretika wiesen ebenfalls Vorteile gegenüber den ACE-Hemmern bei der Vorbeugung von Schlaganfällen und bei der Anzahl verschiedener Herz-Kreislauf-Ereignisse auf.

Beta-Blocker waren bei keinem untersuchten Therapieziel einer anderen Gruppe überlegen. Beta-Blocker haben in einer Studie deutlich schlechter abgeschnitten als Diuretika bei der Vorbeugung von Schlaganfällen.

ACE-Hemmer schnitten deutlich besser ab als Kalziumantagonisten bei der Vorbeugung von Herzversagen.

Kalziumantagonisten schnitten deutlich besser ab als ACE-Hemmer bei der Vorbeugung von Schlaganfällen. Kalziumantagonisten waren außerdem deutlich besser als Angiotensin-II-Antagonisten bei der Vorbeugung von Herzinfarkten. Angiotensin-II-Antagonisten waren den Beta-Blockern deutlich überlegen, was die Summe verschiedener Herz-Kreislauf-Ereignisse und der Schlaganfälle betrifft.

Die Bewertung der unerwünschten Wirkungen ergibt für keine der untersuchten Wirkstoffgruppen einen klaren Vorteil. Dieser Bericht bestätigt, dass es während der Einnahme von Diuretika im Vergleich zu einzelnen anderen Wirkstoffen häufiger zu leichten Erhöhungen der Blutzuckerwerte kommt, was gelegentlich eine therapiebedingte Diabetes-Diagnose zur Folge hat. Ähnliches gilt auch für die Beta-Blocker und Kalziumantagonisten bei einzelnen Vergleichen mit anderen Wirkstoffgruppen. Allerdings ist unklar, welche

gesundheitliche Bedeutung diese Blutzuckererhöhungen haben. Diuretika haben trotz dieses Begleiteffekts Vorteile bei der Vorbeugung von Herz-Kreislauf-Ereignissen im Vergleich zu anderen Wirkstoffgruppen.

### **Schlussfolgerungen**

Diuretika (Thiazide und Chlorthalidon) sind die einzigen der untersuchten Wirkstoffgruppen, die bei keinem Therapieziel einer anderen Wirkstoffgruppe unterlegen waren. Bei einigen Aspekten waren Diuretika anderen Wirkstoffgruppen überlegen. Thiaziddiuretika und Chlorthalidon sind die blutdrucksenkenden Wirkstoffe mit dem am besten belegten Nutzen.

## **WISSENSCHAFTLICHE ZUSAMMENFASSUNG (IDENTISCH MIT ABSCHNITT 5.6)**

### **Ergebnis der Recherche und Studienpool**

Mittels ausführlicher Recherche in bibliographischen Datenbanken und Literaturverzeichnissen von relevanten Übersichtsartikeln und HTA-Berichten wurden 41 Publikationen als relevant für die Fragestellung identifiziert, die 16 randomisierten kontrollierten Studien zugeordnet werden konnten. Da aus der ALLHAT-Studie 3 Studienarme ausgewertet werden konnten, lagen insgesamt 18 direkte Wirkstoffvergleiche für die Nutzenbewertung vor:

- 2 Studien zum Vergleich Diuretika vs. Beta-Blocker
- 1 Studie zum Vergleich Diuretika vs. ACE-Hemmer
- 6 Studien zum Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten
- keine Studie zum Vergleich Diuretika vs. Angiotensin-II-Antagonisten
  
- 2 Studien zum Vergleich Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer
- 1 Studie zum Vergleich Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten
- 1 Studie zum Vergleich Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten
  
- 3 Studien zum Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten
- keine Studie zum Vergleich ACE-Hemmer vs. Angiotensin-II-Antagonisten
  
- 2 Studien zum Vergleich Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten

Damit konnten 8 von den 10 Vergleichen, die zwischen den 5 untersuchten Wirkstoffgruppen theoretisch möglich sind, beurteilt werden.

Es gab keine verschiedenen Studien, die genau dieselben Wirkstoffe miteinander verglichen. Indem die Nutzenbewertung jedoch auf Basis von Wirkstoffgruppen und nicht auf der Ebene der Einzelsubstanzen durchgeführt wurde, waren für die Mehrzahl der Vergleiche Aussagen möglich, die sich auf Ergebnisse aus mehreren Studien stützen.

Für die Bewertung wurden nur Vergleiche zwischen einzelnen Wirkstoffgruppen berücksichtigt, weil bei einem Vergleich einer einzelnen Wirkstoffgruppe mit gleichzeitig mehreren Wirkstoffgruppen ein beobachteter Unterschied keiner einzelnen Wirkstoffgruppe zugeordnet werden kann. Beispielsweise wäre in einer Studie mit dem Vergleich konventionelle (Diuretika, Beta-Blocker) vs. neue Antihypertensiva (ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten, Angiotensin-II-Antagonisten) oder in einer Meta-Analyse zu einer einzelnen Wirkstoffgruppe vs. alle anderen Wirkstoffgruppen ein gefundener Unterschied nicht mehr sicher einer einzelnen Wirkstoffgruppe zuschreibbar.



## **Design und Qualität der relevanten Studien**

Alle Studien wurden randomisiert und parallel durchgeführt. 10 dieser 16 Studien hatten ein doppelblindes Design, wobei die VHAS-Studie nur in den ersten 6 Monaten (Studiendauer 2 Jahre) doppelblind durchgeführt wurde. Die übrigen 6 Studien wurden mit einem offenen Design mit einer verblindeten Endpunktauswertung durchgeführt. Die Studiendauer betrug zwischen 2 und 8,4 Jahren. Die Zahl der in die Studien eingeschlossenen Teilnehmer betrug zwischen 429 und 33 357 Patienten. In einem Großteil der Studien fanden sich Angaben zu primären Zielkriterien. In 6 Studien wurden kardiovaskuläre Ereignisse, in 2 Studien die Kombination aus kardiovaskulären Ereignissen und Gesamtmortalität, in 2 Studien die Veränderung der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis, in 1 Studie die Reduktion des diastolischen Blutdrucks und in 1 Studie die Veränderung der glomerulären Filtrationsrate als primäre Zielkriterien angeführt. In der UKPDS-39 wurden die Zeit bis zum Auftreten des ersten diabetesbezogenen Ereignisses, der diabetesbezogene Tod und die Gesamtmortalität als primäre Endpunkte genannt. Nur in 3 Studien fanden sich keine klaren Angaben zu primären Zielkriterien. In jedem Fall wurden die Studien nur eingeschlossen, wenn Ergebnisse zu den in diesem Bericht festgelegten patientenrelevanten Therapiezielen, unabhängig davon, ob als primäres oder weiteres Zielkriterium angegeben, berichtet wurden.

Alle eingeschlossenen Probanden waren hypertensiv, wobei die Hypertoniekriterien zum Einschluss zum Teil differierten. Im Vergleich zu anderen Studien zeigten sich wesentliche Unterschiede bei den Einschlusskriterien in der UKPDS-39 und ABCD-Studie (ausschließlich Patienten mit Typ-2-Diabetes), in der AASK-Studie (ausschließlich afroamerikanische Population mit eingeschränkter Nierenfunktion), in der MIDAS- und ELSA-Studie (Intima-Media Dicke der Arteria carotis für den Einschluss berücksichtigt), in der LIFE-Studie (nur Patienten mit einer EKG-dokumentierten linksventrikulären Hypertrophie), in der MOSES-Studie (stattgefundenes zerebrales Ereignis als Einschlusskriterium) und in der JMIC-B-Studie (ausschließlich Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit). Zusammenfassend forderten 10 Studien zusätzlich zur Hypertonie mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor als Einschlusskriterium.

Alle in die Studien eingeschlossenen Probanden erhielten als antihypertensive Basismedikation eine Monotherapie aus einer der Wirkstoffgruppen Diuretika, Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten oder Angiotensin-II-Antagonisten. Gemäß den, in den Studien unterschiedlich vorgegebenen, Blutdruckzielwerten erfolgte bei unzureichender Blutdruckeinstellung in den jeweiligen Studien entweder eine Dosissteigerung der Prüfsubstanz oder die sofortige Gabe eines weiteren antihypertensiv wirkenden Medikamentes. Als Einschlusskriterium für diesen Bericht wurde gefordert, dass das Eskalationsschema der zusätzlichen antihypertensiven Therapie in den jeweiligen Vergleichsgruppen identisch war.

Insgesamt war die Studien- und Berichtsqualität gut. Die Bewertung ergab für 1 Studie „keine erkennbaren Mängel“, in 11 Fällen „leichte Mängel“ und für 4 Studien „grobe Mängel“.

### **Ergebnisse zu den patientenrelevanten Therapiezielen: Gesamtmortalität, Myokardinfarkt, Insult, Herzinsuffizienz, kombinierte kardiovaskuläre Endpunkte**

In allen eingeschlossenen Studien wurde der Nutzen einer antihypertensiven Therapie hinsichtlich der *Gesamtmortalität* berichtet. Für diesen Endpunkt zeigte sich für keine Wirkstoffgruppe ein statistisch signifikanter Vorteil.

Im Hinblick auf das Auftreten von *tödlich und nicht tödlich verlaufenden Myokardinfarkten* zeigte sich nur beim Vergleich der Kalziumantagonisten mit den Angiotensin-II-Antagonisten ein statistisch signifikanter Vorteil für den Kalziumantagonisten Amlodipin. Für alle übrigen Wirkstoffgruppen-Vergleiche zeigten sich bei diesem Zielkriterium keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Hinsichtlich des Auftretens von *tödlich und nicht tödlich verlaufenden Insulten* zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Diuretikums im Vergleich zum ACE-Hemmer. Für diesen Endpunkt waren die ACE-Hemmer auch beim Vergleich mit den Kalziumantagonisten statistisch signifikant unterlegen. Beim direkten Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten war die Insultrate in beiden Gruppen vergleichbar. Bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie zeigte sich bei diesem Endpunkt für den Angiotensin-II-Antagonisten Losartan ein statistisch signifikanter Vorteil im Vergleich mit dem Beta-Blocker Atenolol.

Für die Diuretika zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit im Hinblick auf das Therapieziel Auftreten von *tödlicher und nicht tödlicher Herzinsuffizienz* im Vergleich zu den Wirkstoffgruppen ACE-Hemmer und Kalziumantagonisten. Im direkten Vergleich ACE-Hemmer mit Kalziumantagonisten trat in der ACE-Hemmer-Gruppe eine Herzinsuffizienz statistisch signifikant seltener auf, während für den Vergleich Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden wurden.

Für den *kombinierten kardiovaskulären Endpunkt* wurden aus den Angaben der einzelnen Studien tödliche und nicht tödliche kardiale und zerebrale Ereignisse sowie nicht kardiale vaskuläre Ereignisse zusammengefasst (die Gesamtmortalität war in diesem kombinierten Endpunkt nicht enthalten). Für diesen kombinierten Endpunkt konnte für die Diuretika eine Überlegenheit im Vergleich zu den ACE-Hemmern nachgewiesen werden. Ebenso waren die Angiotensin-II-Antagonisten den Beta-Blockern bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie überlegen. Alle anderen Wirkstoffgruppen-Vergleiche wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf.

### **Weitere patientenrelevante Therapieziele: terminale Niereninsuffizienz**

Zu diesem Therapieziel fanden sich Angaben in 5 der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien, wobei sich aus keinem der vorhandenen Vergleiche (Diuretika vs. ACE-

Hemmer, Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer, ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten) Aussagen bezüglich der Überlegenheit einer Wirkstoffgruppe ableiten ließen.

#### **Weitere patientenrelevante Therapieziele: Krankenhausaufenthalte**

Zu diesem Therapieziel fanden sich keine Angaben in den in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien.

#### **Weitere patientenrelevante Therapieziele: Lebensqualität**

Ergebnisse zur Änderung der Lebensqualität unter antihypertensiver medikamentöser Therapie liegen nur zu 2 Substanzvergleichen, ACE-Hemmer vs. Beta-Blocker und Kalziumantagonisten vs. Diuretika, und hier jeweils nur aus 1 Untersuchung vor.

Die AASK-Studie fand eine statistisch signifikant bessere Erhaltung von Teilbereichen der Lebensqualität für die Therapie mit dem ACE-Hemmer Ramipril gegenüber Metoprolol. In der NICS-EH-Studie zeigten sich für den Gesamtscore der Lebensqualität keine Unterschiede zwischen dem Kalziumantagonisten Nifedipin und dem Diuretikum Trichlormethiazid. In der NICS-EH-Studie kam es unter Nifedipin zu einer statistisch signifikanten Verschlechterung der Werte für eine Subskala des Fragebogens, während sich unter Trichlormethiazid 3 Subskalen verschlechterten. Die gefundenen Unterschiede waren in beiden Studien aber gering und klinisch von untergeordneter Bedeutung. Zusätzlich scheint die Übertragung der Ergebnisse dieser Studien auf die europäische Bevölkerung nicht möglich.

In den Studien, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingingen, wurden keine Daten zur Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie erhoben. Ein Vergleich der Zufriedenheit der Patienten mit den untersuchten Therapieoptionen kann deshalb nicht vorgenommen werden.

#### **Weitere patientenrelevante Therapieziele: sonstige unerwünschte Ereignisse**

##### **Diabetesmanifestation**

Zusammenfassend lässt sich ableiten, dass während einer Behandlung mit Diuretika die Rate der Diabetesmanifestation im Vergleich zu einer Behandlung mit ACE-Hemmern und Kalziumantagonisten erhöht war. Der ACE-Hemmer zeigte im Vergleich zum Beta-Blocker eine geringere Inzidenz. Die Angiotensin-II-Antagonisten wiesen sowohl im Vergleich zu den Kalziumantagonisten als auch im Vergleich zu den Beta-Blockern eine geringere Diabetesmanifestation auf.

### **Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

In der Zusammenschau der berichteten Ergebnisse zeigte sich generell eine mangelhafte Datenlage hinsichtlich der Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse, schwerer unerwünschter sowie therapieassoziierter Ereignisse. Für keine der untersuchten Wirkstoffsubstanzgruppen lässt sich daraus ein klarer statistischer Vorteil hinsichtlich eines vorteilhafteren Nebenwirkungsprofils ableiten. Überwiegend handelte es sich um reversible unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen.

### **Direkter Wirkstoffgruppenvergleich der Antihypertensiva erster Wahl hinsichtlich Gesamtmortalität, Myokardinfarkt, Insult, Herzinsuffizienz, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkte**

Zusammenfassend gilt für alle Wirkstoffgruppen, dass hinsichtlich des Therapieziels Gesamtmortalität in keinem Fall ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Substanzen gefunden wurde. Diuretika waren die einzigen antihypertensiven Substanzen, die für alle Therapieziele nie statistisch signifikant schlechter im Vergleich zu den anderen Wirkstoffgruppen abschnitten. Für einzelne Parameter wie Herzinsuffizienz, Insult und den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt zeigte sich für Diuretika im Vergleich zu ACE-Hemmern ein statistisch signifikanter Vorteil und ebenso für Herzinsuffizienz im Vergleich zu Kalziumantagonisten. Für Beta-Blocker gab es bei keinem der genannten Therapieziele einen statistisch signifikanten Vorteil. Dies gilt, mit einer Ausnahme, auch für ACE-Hemmer. Diese waren nur hinsichtlich der Herzinsuffizienz Kalziumantagonisten statistisch signifikant überlegen. Für Kalziumantagonisten zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der Ereignisrate Insult im Vergleich zu den ACE-Hemmern sowie für den Endpunkt Gesamtrate der Myokardinfarkte im Vergleich zu Angiotensin-II-Antagonisten. Für Angiotensin-II-Antagonisten fand sich bei insgesamt nur 2 vorhandenen Vergleichen mit anderen Wirkstoffgruppen ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich des Insults und des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts gegenüber Beta-Blockern.

### **Subgruppenanalysen**

Relevante prädefinierte Untergruppenauswertungen für das *Geschlecht* lagen nur in der ALLHAT-Studie vor. Aus dieser Studie lässt sich für den Vergleich Diuretikum vs. ACE-Hemmer ein schwacher Hinweis darauf ableiten, dass Frauen von einer Diuretikatherapie hinsichtlich des Auftretens von Schlaganfällen stärker profitieren könnten als Männer. Für den Wirkstoffgruppenvergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten zeigten sich für die Subgruppen der Frauen und Männer keine Abweichungen vom Gesamtgruppenergebnis.

Auch für bestimmte *Altersgruppen* lagen prädefinierte Subgruppenauswertungen nur zur ALLHAT-Studie vor. Es lässt sich aus den Ergebnissen dieser Studie für den Vergleich Diuretika vs. ACE-Hemmer ableiten, dass ältere Patienten von einer Diuretikatherapie

hinsichtlich der Rate kardiovaskulärer Erkrankungen stärker profitieren als jüngere Patienten. Für den Wirkstoffgruppen-Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten zeigen sich für die Subgruppen der Jüngeren und Älteren keine Abweichungen vom Gesamtgruppenergebnis.

Nahezu die Hälfte aller eingeschlossenen Studien schloss Patienten mit *Diabetes mellitus* von der Teilnahme teilweise oder ganz aus. Die UKPDS-39- und die ABCD-Studie beinhalteten dagegen ausschließlich Patienten mit Diabetes mellitus. In 3 weiteren Studien hatte ein Teil der Patienten einen Diabetes mellitus zu Studienbeginn (SHELL, MOSES, VALUE), wobei für dieses Patientenkollektiv keine Subgruppenauswertung präsentiert wurde. Auswertungen für prädefinierte diabetische Subgruppen fanden sich in der ALLHAT-, der INSIGHT-, der LIFE- und der JMIC-B-Studie. Zusammenfassend kann aus den vorhandenen Subgruppenauswertungen für Patienten mit und ohne Diabetes mellitus nur die Aussage getroffen werden, dass Ereignisraten in den diabetischen Subgruppen im Vergleich zu nichtdiabetischen Subgruppen höher waren. Aufgrund der Angaben in diesen Studien kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob unterschiedliche Therapieeffekte bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus vorhanden waren.

Eine prädefinierte Subgruppenauswertung für die *ethnische Zugehörigkeit* der Patienten wurde nur in der ALLHAT- und der LIFE-Studie durchgeführt.

Aus den Subgruppenauswertungen der ALLHAT-Studie war ersichtlich, dass im Vergleich zu einer Diuretikatherapie die Gabe von ACE-Hemmern bei Schwarzen, im Unterschied zu Nichtschwarzen, zu einer Zunahme der Schlaganfallhäufigkeit und des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts bei geringerer Blutdrucksenkung führte, was auf einen vorhandenen unterschiedlichen Therapieeffekt schließen lässt. Das Ergebnis der Subgruppenauswertung entsprach beim Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation, wobei auch hier der systolische Blutdruck in der Subgruppe der Schwarzen in der Kalziumantagonistengruppe schlechter als in der Diuretikagruppe gesenkt werden konnte. In der LIFE-Studie ist Losartan bezüglich des primären Endpunkts und des Schlaganfalls in der Subgruppe der Nichtschwarzen dem Beta-Blocker überlegen. Dies entspricht auch dem Ergebnis der Gesamtpopulation. Im Gegensatz dazu war die Ereignisrate des primären Endpunktes und des Schlaganfalls bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe in der Beta-Blocker-Gruppe statistisch signifikant niedriger. Ein tatsächlich vorhandener unterschiedlicher Therapieeffekt zwischen Schwarzen und Nichtschwarzen wird für den kombinierten primären Endpunkt durch die Angabe einer statistisch signifikanten Interaktion bestätigt.

Die Zusammenfassung der Studien ALLHAT und LIFE zeigt, dass Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitoren (RAAS-Inhibitoren – ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Antagonisten) bei Schwarzen in einzelnen, jedoch klinisch relevanten Endpunkten sowohl im Vergleich zu Diuretika als auch im Vergleich zu Beta-Blockern unterlegen waren.

## INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
<b>ALLGEMEINE KURZFASSUNG</b> .....	<b>IV</b>
<b>WISSENSCHAFTLICHE ZUSAMMENFASSUNG (IDENTISCH MIT ABSCHNITT 5.6)</b> .....	<b>VII</b>
<b>INHALTSVERZEICHNIS</b> .....	<b>XIII</b>
<b>TABELLENVERZEICHNIS</b> .....	<b>XVI</b>
<b>ABBILDUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>XVII</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS</b> .....	<b>XX</b>
<b>1 HINTERGRUND</b> .....	<b>1</b>
<b>2 ZIELE DER UNTERSUCHUNG</b> .....	<b>3</b>
<b>3 PROJEKTABLAUF</b> .....	<b>4</b>
<b>4 METHODEN</b> .....	<b>5</b>
<b>4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung</b> .....	<b>5</b>
4.1.1 Population.....	5
4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung .....	5
4.1.3 Zielgrößen .....	5
4.1.4 Studientypen.....	6
4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika .....	6
4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien .....	7
<b>4.2 Informationsbeschaffung</b> .....	<b>8</b>
4.2.1 Literaturrecherche .....	8
4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien .....	8
4.2.3 Identifizierung relevanter Studien.....	9
4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien .....	9
4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht .....	9
<b>4.3 Informationsbewertung</b> .....	<b>10</b>
<b>4.4 Informationssynthese und -analyse</b> .....	<b>11</b>
4.4.1 Charakterisierung der Studien.....	11
4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien .....	11
4.4.3 Meta-Analyse .....	13
4.4.4 Sensitivitätsanalyse .....	14

4.4.5	Subgruppenanalyse.....	15
<b>4.5</b>	<b>Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan.....</b>	<b>16</b>
4.5.1	Änderungen während der Erstellung des Vorberichts.....	16
<b>5</b>	<b>ERGEBNISSE .....</b>	<b>18</b>
<b>5.1</b>	<b>Ergebnisse der Informationsbeschaffung .....</b>	<b>18</b>
5.1.1	Ergebnis der Literaturrecherche .....	18
5.1.2	Anfrage an Autoren .....	20
5.1.3	Resultierender Studienpool .....	20
<b>5.2</b>	<b>Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien .....</b>	<b>21</b>
5.2.1	Studiendesign und Studienpopulationen .....	21
5.2.2	Studien- und Publikationsqualität .....	53
<b>5.3</b>	<b>Ergebnisse zu Therapiezielen .....</b>	<b>61</b>
5.3.1	Gesamtmortalität .....	62
5.3.2	Schwere kardiovaskuläre Komplikationen (kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD)) .....	72
5.3.2.1	Gesamtrate der Myokardinfarkte .....	72
5.3.2.2	Gesamtrate der Insulte.....	79
5.3.2.3	Gesamtrate der Herzinsuffizienz.....	85
5.3.2.4	Kombinierte kardiovaskuläre Endpunkte.....	93
5.3.3	Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität..	100
5.3.4	Terminale Niereninsuffizienz.....	100
5.3.5	Krankenhausaufenthalte .....	102
5.3.6	Gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens) und Therapiezufriedenheit	102
5.3.7	Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	106
5.3.7.1	Diabetesmanifestation .....	106
5.3.7.2	Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen.....	109
5.3.8	Ergebnisse der Änderung des Blutdrucks (mm Hg) im Studienverlauf.....	126
<b>5.4</b>	<b>Ergebnisse des Wirkstoffgruppenvergleichs .....</b>	<b>135</b>
5.4.1	Diuretika vs. andere antihypertensive Wirkstoffgruppen der ersten Wahl ....	135
5.4.2	Beta-Blocker vs. andere antihypertensive Wirkstoffgruppen der ersten Wahl .....	137
5.4.3	ACE-Hemmer vs. andere antihypertensive Wirkstoffgruppen der ersten Wahl .....	139

5.4.4	Kalziumantagonisten vs. andere antihypertensive Wirkstoffgruppen der ersten Wahl.....	141
5.4.5	Angiotensin-II-Antagonisten vs. andere antihypertensive Wirkstoffgruppen der ersten Wahl.....	143
<b>5.5</b>	<b>Subgruppenanalysen.....</b>	<b>146</b>
5.5.1	Geschlecht.....	146
5.5.2	Alter.....	147
5.5.3	Begleiterkrankungen – Patienten mit Diabetes mellitus .....	148
5.5.4	Ethnische Zugehörigkeit .....	152
<b>5.6</b>	<b>Zusammenfassung.....</b>	<b>157</b>
<b>6</b>	<b>DISKUSSION .....</b>	<b>164</b>
<b>7</b>	<b>FAZIT.....</b>	<b>172</b>
<b>8</b>	<b>LISTE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN .....</b>	<b>173</b>
<b>9</b>	<b>LITERATUR.....</b>	<b>178</b>
	<b>ANHANG A: SUCHSTRATEGIEN.....</b>	<b>186</b>
	<b>ANHANG B: LISTE DER IM VOLLTEXT ÜBERPRÜFTEN, ABER AUSGESCHLOSSENEN STUDIEN MIT AUSSCHLUSSGRÜNDEN .....</b>	<b>207</b>
	<b>ANHANG C: LISTE DER GESCREENTEN SYSTEMATISCHEN ÜBERSICHTEN.....</b>	<b>213</b>
	<b>ANHANG D: BEDEUTSAME ABER AUSGESCHLOSSENE STUDIEN MIT AUSSCHLUSSGRUND .....</b>	<b>218</b>
	<b>ANHANG E: DEFINITION „KARDIOVASKULÄRER ENDPUNKT“ IN DER META-ANALYSE .....</b>	<b>224</b>
	<b>ANHANG F: SCHWERE KARDIOVASKULÄRE EREIGNISSE.....</b>	<b>230</b>
	<b>ANHANG G: EREIGNISSE, WEITERE PATIENTENRELEVANTE THERAPIEZIELE.....</b>	<b>237</b>
	<b>ANHANG H: WEITERER ZEITPLAN .....</b>	<b>254</b>



## TABELLENVERZEICHNIS

Tabelle 1: Gegenüberstellung Therapieziele und Zielgrößen .....	12
Tabelle 2: In die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien .....	20
Tabelle 3: Übersicht über die eingeschlossenen Studien .....	24
Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten der eingeschlossenen Studien.....	35
Tabelle 5: Antihypertensive Behandlung in den eingeschlossenen Studien .....	41
Tabelle 6: Basisdaten der eingeschlossenen Studien .....	51
Tabelle 7: Studien- und Publikationsqualität .....	56
Tabelle 8: Gesamtmortalität, Überblick zur Studienlage und den erstellten Meta-Analysen..	62
Tabelle 9: Ereignisse, Gesamtmortalität .....	69
Tabelle 10: Gesamtrate der Myokardinfarkte, Überblick zur Studienlage und den erstellten Meta-Analysen .....	72
Tabelle 11: Gesamtrate der Insulte, Überblick zur Studienlage und den erstellten Meta- Analysen .....	79
Tabelle 12: Gesamtrate der Herzinsuffizienz, Überblick zur Studienlage und den erstellten Meta-Analysen .....	85
Tabelle 13: Kombinierte kardiovaskuläre Endpunkte, Überblick zur Studienlage und den erstellten Meta-Analysen.....	93
Tabelle 14: Unerwünschte Ereignisse .....	115
Tabelle 15: Blutdruckänderung.....	132
Tabelle 16: Blutdruckwerte in den Subgruppen der ALLHAT-Studie für den Vergleich Schwarze und Nichtschwarze (Diuretika vs. ACE-Hemmer) .....	153
Tabelle 17: Blutdruckwerte in den Subgruppen der ALLHAT-Studie für den Vergleich Schwarze und Nichtschwarze (Diuretika vs. Kalziumantagonisten).....	154
Tabelle 18: Relevante Kriterien für den Einschluss von Studien in den Bericht A05-09 und NICE 2006.....	167

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Bibliographische Literaturrecherche nach Primär- und Sekundärliteratur, Literaturscreening, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung .....	19
Abbildung 2: Meta-Analyse Diuretika vs. Beta-Blocker, Gesamtmortalität; Modell mit festen Effekten .....	63
Abbildung 3: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Gesamtmortalität; Modell mit festen Effekten .....	64
Abbildung 4: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne ALLHAT, Gesamtmortalität; Modell mit festen Effekten .....	64
Abbildung 5: Meta-Analyse Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer, Gesamtmortalität; Modell mit zufälligen Effekten .....	65
Abbildung 6: Meta-Analyse der ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, Gesamtmortalität; Modell mit festen Effekten .....	66
Abbildung 7: Meta-Analyse ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne ALLHAT, Gesamtmortalität; Modell mit festen Effekten .....	66
Abbildung 8: Meta-Analyse der Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten, Gesamtmortalität; Modell mit festen Effekten .....	67
Abbildung 9: Zusammenfassende Darstellung aller vergleichenden Studien (inkl. Meta-Analysen oder Präsentation der Einzelstudien), Gesamtmortalität .....	68
Abbildung 10: Meta-Analyse Diuretika vs. Beta-Blocker, Gesamtrate der Myokardinfarkte; Modell mit zufälligen Effekten .....	73
Abbildung 11: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Gesamtrate der Myokardinfarkte; Modell mit festen Effekten .....	74
Abbildung 12: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne ALLHAT, Gesamtrate der Myokardinfarkte; Modell mit festen Effekten .....	74
Abbildung 13: Meta-Analyse ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, Gesamtrate der Myokardinfarkte; Modell mit zufälligen Effekten .....	76
Abbildung 14: Meta-Analyse ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne ABCD, Gesamtrate der Myokardinfarkte; Modell mit festen Effekten ....	76
Abbildung 15: Zusammenfassende Darstellung aller vergleichenden Studien (inkl. Meta-Analysen oder Präsentation der Einzelstudien), Gesamtrate der Myokardinfarkte, .....	78
Abbildung 16: Meta-Analyse Diuretika vs. Beta-Blocker, Gesamtrate der Insulte; Modell mit zufälligen Effekten .....	80

Abbildung 17: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Gesamtrate der Insulte; Modell mit festen Effekten.....	81
Abbildung 18: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne ALLHAT, Gesamtrate der Insulte; Modell mit festen Effekten.....	81
Abbildung 19: Meta-Analyse Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten, Gesamtrate der Insulte; Modell mit zufälligen Effekten .....	83
Abbildung 20: Zusammenfassende Darstellung aller vergleichenden Studien (inkl. Meta- Analysen oder Präsentation der Einzelstudien), Gesamtrate der Insulte.....	84
Abbildung 21: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Gesamtrate der Herzinsuffizienz; Modell mit zufälligen Effekten.....	87
Abbildung 22: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne ALLHAT, Gesamtrate der Herzinsuffizienz; Modell mit zufälligen Effekten ..	87
Abbildung 23: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne NICS-EH, Gesamtrate der Herzinsuffizienz; Modell mit festen Effekten.....	88
Abbildung 24: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne NICS-EH und ohne ALLHAT, Gesamtrate der Herzinsuffizienz; Modell mit festen Effekten.....	88
Abbildung 25: Meta-Analyse ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, Gesamtrate der Herzinsuffizienz; Modell mit festen Effekten .....	90
Abbildung 26: Meta-Analyse ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne ALLHAT, Gesamtrate der Herzinsuffizienz; Modell mit festen Effekten .....	90
Abbildung 27: Meta-Analyse Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten, Gesamtrate der Herzinsuffizienz; Modell mit zufälligen Effekten .....	91
Abbildung 28: Zusammenfassende Darstellung aller vergleichenden Studien (inkl. Meta- Analysen oder Präsentation der Einzelstudien), Gesamtrate der Herzinsuffizienz .....	92
Abbildung 29: Meta-Analyse Diuretika vs. Beta-Blocker, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt; Modell mit festen Effekten .....	94
Abbildung 30: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt; Modell mit zufälligen Effekten.....	95
Abbildung 31: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne ALLHAT, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt; Modell mit zufälligen Effekten .....	95

Abbildung 32: Meta-Analyse ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt; Modell mit zufälligen Effekten.....	97
Abbildung 33: Meta-Analyse ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne ABCD, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt; Modell mit festen Effekten .....	97
Abbildung 34: Meta-Analyse Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt; Modell mit zufälligen Effekten .....	98
Abbildung 35: Zusammenfassende Darstellung aller vergleichenden Studien (inkl. Meta-Analysen oder Präsentation der Einzelstudien), kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt.....	99
Abbildung 36: Zusammenfassende Darstellung aller vergleichenden Studien Diuretika vs. andere Antihypertensiva der ersten Wahl (inkl. Meta-Analysen oder Präsentation der Einzelstudien) .....	136
Abbildung 37: Zusammenfassende Darstellung aller vergleichenden Studien Beta-Blocker vs. andere Antihypertensiva der ersten Wahl (inkl. Meta-Analysen oder Präsentation der Einzelstudien) .....	138
Abbildung 38: Zusammenfassende Darstellung aller vergleichenden Studien ACE-Hemmer vs. andere Antihypertensiva der ersten Wahl (inkl. Meta-Analysen oder Präsentation der Einzelstudien) .....	140
Abbildung 39: Zusammenfassende Darstellung aller vergleichenden Studien Kalziumantagonisten vs. andere Antihypertensiva der ersten Wahl (inkl. Meta-Analysen oder Präsentation der Einzelstudien) .....	142
Abbildung 40: Zusammenfassende Darstellung aller vergleichenden Studien Angiotensin-II-Antagonisten vs. andere Antihypertensiva der ersten Wahl (inkl. Meta-Analysen oder Präsentation der Einzelstudien).....	144

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

<b>Abkürzung</b>	<b>Bedeutung</b>
AASK	The African American Study of Kidney Disease and Hypertension
ABCD	The Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Trial
ACE	Angiotensin konvertierendes Enzym
ALLHAT	The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial
ANBP-2	Second Australian National Blood Pressure Study
ASCOT-BPLA	The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm
BD	Blutdruck
BHS	British Hypertension Society
CABG	koronare Bypass-Operation (coronary artery bypass graft)
CAPPP	The Captopril Prevention Project
CDRS	Cochrane Database of Systematic Reviews
CENTRAL	Cochrane Central Register of Controlled Trials
CHD	koronare Herzkrankheit (coronary heart disease)
CONSORT	Consolidated Standards of Reporting Trials
CONVINCE	The Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points Trial
CVD	kardiovaskuläre Erkrankungen (cardiovascular disease)
DARE	Database of Abstracts of Reviews of Effects
DBD	Diastolischer Blutdruck
EKG	Elektrokardiogramm
ELSA	The European Lacidipine Study on Atherosclerosis
EMBASE	Excerpta Medica Database
EMEA	European Medicines Agency
ESH	European Society of Hypertension

ESRD	Terminale Niereninsuffizienz (endstage renal disease)
FACET	The Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial
FDA	Food and Drug Administration
G-BA	Gemeinsamer Bundesausschuss
GFR	glomeruläre Filtrationsrate
HAPPHY	Heart Attack Primary Prevention in Hypertension Study
HR	Hazard Ratio
HRQoL-Score	Health related quality of Life Score
HTA	Health Technology Assessment
INSIGHT	Intervention as a Goal in Hypertension Treatment Trial
INVEST	The International Verapamil-Trandolapril Study
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
ITT	Intention-to-Treat
JMIC-B	The Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B
KA	Kalziumantagonisten
KHK	koronare Herzkrankheit
KI	Konfidenzintervall
LIFE	The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study
LOCF	Last observation carried forward
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
max.	maximal
MCS	Mental Composite Scores
MEDLINE	Medical Literature Analysis and Retrieval System Online
MHC	Mental Health Composite Score
MIDAS	The Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study
min.	Minuten

mm HG	Millimeter Quecksilber
MOSES	Morbidity and mortality after Stroke – Eprosartan vs nitrendipine for Secondary prevention
MRC	Medical Research Council Working Party on Mild to Moderate Hypertension
N	Patientenzahl
NHS	National Health System
NHS-EED	NHS Economic Evaluation Database
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NICS-EH	National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study
NORDIL	The Nordic Diltiazem study
PCS	Ware Physicals Score
PHC	Physical Health Composite Score
PTCA	Perkutane Transluminale Koronare Angioplastie
QoL	Quality of Life
RAAS	Renin Angiotensin Aldosteron System
RAND Corporation	Research and Development Corporation
RCT	Randomised controlled trial
RR	Relatives Risiko
RRR	Relative Risikoreduktion
RR-Monitoring	Blutdruckmessung nach Riva-Rocci
SBD	Systolischer Blutdruck
SD	Standardabweichung
SE	Standardfehler
SF-36	Short-Form-36-Fragebogen
SHELL	Systolic Hypertension in the Elderly study
SHEP	The Systolic Hypertension in the Elderly Program
STOP-2	Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study

TIA	transitorisch ischämische Attacke
UKPDS-39	The United Kingdom Prospective Diabetes Study
VALUE	The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation trial
VHAS	The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study
WHO	World Health Organisation
WMD	Weighted mean difference (gewichtete Mittelwertdifferenz)



## 1 HINTERGRUND

Seit den 1990er Jahren sinkt in Deutschland die Sterblichkeit an kardiovaskulären Erkrankungen in den meisten Altersgruppen [1]. Dennoch sind Herz-Kreislauf-Erkrankungen nach wie vor eine der wichtigsten Ursachen für vorzeitige Todesfälle unter 70 Jahren [2] und ihre chronischen Verlaufsformen verursachen eine erhebliche Morbidität. Die essentielle Hypertonie ist dabei einer ihrer behandelbaren kausalen Risikofaktoren. Auf Basis der im Rahmen des Bundesgesundheits surveys 1998 erhobenen Daten beträgt die Hypertonieprävalenz in Deutschland bei Erwachsenen 55 % (Frauen 50 %, Männer 60 %) [3,4]. Mehr als 90 % dieser Patienten haben dabei eine essentielle Hypertonie. Eine essentielle Hypertonie wird diagnostiziert, wenn bei mindestens 2 Gelegenheitsblutdruckmessungen an 2 unterschiedlichen Tagen Blutdruckwerte von  $\geq 140$  mm Hg systolisch *und/oder*  $\geq 90$  mm Hg diastolisch ohne bekannte organische Ursache vorliegen [5,6].

Für die blutdrucksenkende Behandlung stehen im Wesentlichen verschiedene nichtmedikamentöse Behandlungsstrategien sowie direkt blutdrucksenkende Wirkstoffe, so genannte Antihypertensiva, zur Verfügung.

In zahlreichen Studien wurde für die medikamentöse Blutdrucksenkung bei Patienten mit Bluthochdruck eine Reduktion klinisch relevanter Ereignisse wie Morbidität und Mortalität gezeigt [7]. Prospektive randomisierte Vergleichsstudien haben wiederholt gezeigt, dass trotz weitgehend vergleichbarer Blutdrucksenkung antihypertensive Wirkstoffe verschiedene Effekte auf Morbidität und Mortalität haben können [8-13]. Einige Antihypertensiva mussten sogar wegen schwerwiegender Nebenwirkungen vom Markt genommen werden [14]. Daher reicht für die therapeutische Entscheidung der alleinige Nachweis der Blutdruckreduktion nicht aus. Für die Beurteilung des patientenrelevanten Nutzens muss zumindest für jede Wirkstoffgruppe (und optimalerweise für jeden einzelnen Wirkstoff) der positive Effekt hinsichtlich der Reduktion der Mortalität und Morbidität gezeigt werden, der vor allem die Bluthochdruckfolgen wie Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Schlaganfall und Nierenversagen einschließt. Da der Nutzen bestimmter antihypertensiver Wirkstoffgruppen, wie z. B. der Thiaziddiuretika, gut belegt ist, ist für die praktische klinische Entscheidung nicht relevant, wie die Antihypertensiva im Vergleich zu Placebo wirken, sondern ob sie besser, schlechter oder gleich gut wie bereits ausreichend untersuchte Antihypertensiva die oben genannten Folgen der Hypertonie beeinflussen [8-13]. Es ist also bei der Nutzenbewertung der von führenden nationalen und internationalen Fachgesellschaften empfohlenen Medikamente der ersten Wahl [5,6,15,16], vor allem die Betrachtung der Ergebnisse von Verum-Verum-Vergleichsstudien, d. h. der Untersuchung der einen blutdrucksenkenden Medikation der ersten Wahl im Vergleich zu einem jeweils anderen Medikament der ersten Wahl, notwendig.

Die Therapie der ersten Wahl kann mit einer Monotherapie oder von Anfang an als Kombinationsbehandlung eingeleitet werden. NICE 2006 [17] empfiehlt initial eine Monotherapie und eine stufenweise Erweiterung der antihypertensiven Medikation bis zum

Erreichen des Blutdruckzielwertes. Die European Society of Hypertension [6] und auch die Deutsche Hochdruckliga [18] empfehlen in ihren Leitlinien als antihypertensive Therapie der ersten Wahl, in Abhängigkeit vom Ausgangsblutdruck, sowohl mit einer Monotherapie als auch mit einer niedrig dosierten Kombination zu beginnen. Wie z.B. aus der ALLHAT-Studie [8] bei Patienten mit Hypertonie Grad 1 und 2 (Blutdruck: < 180/110 mm Hg) ersichtlich ist, reicht bei ca. der Hälfte der Patienten eine Monotherapie zur Kontrolle des Bluthochdrucks aus. Deshalb erscheint es durchaus sinnvoll, mit einer Monotherapie zu beginnen und erst nachfolgend im Bedarfsfall eine Kombinationstherapie einzuleiten. Aus den Studien, die in diesem Bericht zur Beantwortung der gegebenen Fragestellung herangezogen wurden, kann jedoch keine Aussage hinsichtlich möglicher Präferenzen für eine Mono- oder Kombinationstherapie als Therapie der ersten Wahl abgeleitet werden.

## **2 ZIELE DER UNTERSUCHUNG**

Ziel der vorliegenden Untersuchung ist:

- die vergleichende Nutzenbewertung von in Deutschland zugelassenen und verfügbaren antihypertensiven Wirkstoffen der Wirkstoffgruppen Diuretika, Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten und Angiotensin-II-Antagonisten als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie.

### 3 PROJEKTABLAUF

Der Gemeinsame Bundesausschuss (G-BA) hat mit Schreiben vom 22.02.2005 das Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen (IQWiG) mit der vergleichenden Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als initiale Monotherapiestrategie bei Patienten mit essentieller Hypertonie beauftragt. Die Auftragskonkretisierung mit dem G-BA erfolgte vorab am 02.02.2005.

In die Bearbeitung des Projekts wurden externe Sachverständige eingebunden, die an der Erstellung des Berichtsplans, an der Informationsbeschaffung und -bewertung sowie an der Erstellung des Vorberichts beteiligt waren.

Der Berichtsplan in der Version vom 24.08.2005 wurde am 24.08.2005 im Internet veröffentlicht. Der Berichtsplan wurde durch 2 Amendments ergänzt (Amendment 1 vom 13.02.2006 [19], Amendment 2 vom 10.07.2006 [20]).

Bei dem vorliegenden Vorbericht handelt es sich um eine vorläufige Bewertung des IQWiG, zu der Stellungnahmen eingereicht werden können. Das Ende der Stellungnahmefrist wird auf den Internetseiten des Instituts unter [www.iqwig.de](http://www.iqwig.de) bekannt gegeben. Stellungnahmen können von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden. Die Stellungnahmen müssen bestimmten formalen Anforderungen genügen, die ebenfalls auf den Internetseiten des Instituts in einem entsprechenden Leitfaden dargelegt sind. Substantielle Stellungnahmen werden gegebenenfalls in einer wissenschaftlichen Erörterung hinsichtlich ihrer Relevanz für den Abschlussbericht mit den Stellungnehmenden diskutiert. Der Vorbericht wird zusätzlich einem externen Peer-Review unterzogen.

Im Anschluss an die wissenschaftliche Erörterung wird das IQWiG einen Abschlussbericht erstellen. Dieser Bericht wird an den G-BA übermittelt und 8 Wochen später im Internet veröffentlicht.

## **4 METHODEN**

### **4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung**

Im Berichtsplan wurden die folgenden Kriterien für den Einschluss von Studien definiert:

#### **4.1.1 Population**

In die Nutzenbewertung eingeschlossen werden sollten Studien mit Patienten (Alter bei Studienbeginn  $\geq 18$  Jahre) mit essentieller (primärer) arterieller Hypertonie, also mit dauerhaft erhöhten Blutdruckwerten, definiert als mehrfach und an verschiedenen Tagen erhöhter systolischer Blutdruck  $\geq 140$  mm Hg und/oder diastolischer Blutdruck  $\geq 90$  mm Hg [5] ohne bekannte organische Ursache, oder Patienten, die bereits vor Studienbeginn eine medikamentöse antihypertensive Therapie wegen essentieller Hypertonie erhielten. Bei Selbstmessung oder 24-Stunden-Blutdruck-Monitoring galten die von der European Society of Hypertension (ESH) 2003 definierten niedrigeren diagnostischen Grenzwerte (Selbstmessung: systolischer Blutdruck  $\geq 135$  mm Hg und/oder diastolischer Blutdruck  $\geq 85$  mm Hg; 24-Stunden-RR-Monitoring: systolischer Blutdruck  $\geq 125$  mm Hg und/oder diastolischer Blutdruck  $\geq 80$  mm Hg) [6].

#### **4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung**

Die zu prüfende Intervention war jeweils eine definierte antihypertensiv-medikamentöse Therapiestrategie mit einem Wirkstoff folgender Wirkstoffgruppen: Diuretika, Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten, Angiotensin-II-Antagonisten.

Als Vergleichsbehandlung galt jeweils eine definierte antihypertensiv-medikamentöse Therapiestrategie mit einem Wirkstoff aus einer anderen der oben genannten Wirkstoffgruppen.

Im Falle einer Kombinationsbehandlung der Prüfintervention mit weiteren antihypertensiven Medikamenten im Sinne einer Eskalationstherapie musste diese zusätzliche medikamentöse blutdrucksenkende Therapie auch Bestandteil der Vergleichsbehandlung und in Deutschland zugelassen und verfügbar sein. Darüber hinaus durfte diese zusätzliche antihypertensive Therapie keine Wirkstoffe aus den in der Studie primär untersuchten Wirkstoffgruppen beinhalten.

#### **4.1.3 Zielgrößen**

Als Zielgrößen für die Untersuchung wurden Parameter verwendet, die eine Beurteilung folgender patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen:

- Gesamtmortalität
- kardiale Morbidität und Mortalität
- zerebrale Morbidität und Mortalität
- gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität
- terminale Niereninsuffizienz (Notwendigkeit einer Dialyse- oder Nierentransplantationstherapie)
- Krankenhausaufenthalte, generell
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens) und Therapiezufriedenheit
- sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Darüber hinaus wurden Angaben zum Blutdruck als Maß für die langfristige Blutdrucksenkung zur Interpretation der Ergebnisse bezüglich der Therapieziele extrahiert.

Der Blutdruck wurde jedoch nicht als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte herangezogen, denn auch bei weitgehend vergleichbarer Blutdrucksenkung sind in Vergleichsstudien unterschiedliche Effekte auf patientenrelevante Endpunkte gezeigt worden [8-13].

Als valider Surrogatparameter für den Endpunkt „Notwendigkeit einer Dialyse- oder Nierentransplantationstherapie“ wurde die Änderung der glomerulären Filtrationsrate bei Studien mit einer Mindestdauer von 2 Jahren betrachtet, gemessen mit einer validen Methode zur Bestimmung der glomerulären Filtration [21], aber nicht die Änderung des Kehrwerts der Serumkreatininkonzentration pro Zeiteinheit [22].

#### **4.1.4 Studientypen**

Randomisierte klinische Studien (RCT) liefern für die Bewertung des Nutzens einer medizinischen Intervention die zuverlässigsten Ergebnisse, weil sie, sofern methodisch adäquat und der jeweiligen Fragestellung angemessen durchgeführt, mit der geringsten Ergebnisunsicherheit behaftet sind. Für die vorliegende Nutzenbewertung wurden daher ausschließlich randomisierte kontrollierte klinische Studien (RCT) berücksichtigt.

#### **4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika**

Die vorliegende Untersuchung soll die für den Versorgungsalltag wichtige Frage beantworten, inwieweit der Nutzen des Beginns einer medikamentösen Blutdrucksenkung von der Wahl

des ersten Wirkstoffs abhängt. Bezüglich Morbidität und Mortalität sind hierfür insbesondere Studien mit ausreichender Patientenzahl und Studiendauer relevant. Gemäß Berichtsplan sollten daher nur Studien mit einer Mindestbeobachtungszeit von 1 Jahr und einer Mindestpatientenzahl von 500 Patienten je Untersuchungsgruppe berücksichtigt werden. Dieses Einschlusskriterium wurde mit Amendment 1 vom 13.02.06 [19] ergänzt (Einschluss alternativ bei 1000 Patientenjahren je Untersuchungsgruppe, siehe Abschnitt 4.5.1).

#### 4.1.6 Ein-/Ausschlusskriterien

In die Nutzenbewertung wurden alle Studien einbezogen, die alle nachfolgenden Einschlusskriterien und keines der nachfolgenden Ausschlusskriterien erfüllen.

<b>Einschlusskriterien</b>	
E1	Patienten mit dauerhafter Erhöhung der Blutdruckwerte wie unter 4.1.1 definiert.
E2	Intervention und Kontrolle: jeweils blutdrucksenkende Behandlung mit einem in Deutschland zugelassenen und erhältlichen Wirkstoff folgender Wirkstoffgruppen: Diuretika, Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten und Angiotensin-II-Antagonisten (unterschiedliche Wirkstoffgruppen in Interventions- und Kontrollgruppe). Kombination mit anderen Antihypertensiva wie unter 4.1.2 definiert
E3	Angaben zu Zielgrößen, die sich aus den in Abschnitt 4.1.3 formulierten Therapiezielen ableiten lassen
E4	Randomisierte kontrollierte Studie (RCT)
E5	Mindestens 500 Patienten oder 1000 Patientenjahre pro Untersuchungsgruppe
E6	Mindestbeobachtungszeit 1 Jahr
E7	Patientenalter $\geq$ 18 Jahre
E8	Publikationssprache Deutsch, Englisch, Französisch, Italienisch, Niederländisch, Portugiesisch oder Spanisch

<b>Ausschlusskriterien</b>	
A1	Studie bei Patienten mit sekundärer Hypertonie (Bluthochdruck mit bekannter organischer Ursache)
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Abstractpublikationen ohne Volltext <sup>a</sup>
A4	Studien mit schwangeren Patientinnen

a: Als Volltextpublikation gilt in diesem Zusammenhang auch die nicht vertrauliche Weitergabe eines Studienberichts an das Institut oder die nicht vertrauliche Bereitstellung eines Berichts über die Studie, der den Kriterien des CONSORT-Statements [23] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht (geändert durch Amendment 1 [19], siehe Abschnitt 4.5.1).

## **4.2 Informationsbeschaffung**

Ziel der Informationsbeschaffung war es, publizierte randomisierte Studien zu identifizieren, die zur vergleichenden Nutzenbewertung von in Deutschland zugelassenen und verfügbaren antihypertensiven Wirkstoffen aus den Wirkstoffgruppen Diuretika, Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten und Angiotensin-II-Antagonisten als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie wesentliche Informationen liefern.

### **4.2.1 Literaturrecherche**

Die Literaturrecherche nach relevanten veröffentlichten Studien wurde in folgenden Quellen durchgeführt:

- bibliographische Datenbanken: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), HTA Database (HTA), NHS Economic Evaluation Database (NHS-EED), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE).
- Literaturverzeichnisse relevanter Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte).

Die Suchstrategien für die Suche in bibliographischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Suche erfolgte in 3 Schritten:

- Erstrecherche nach Sekundärliteratur am 21.12.2005 für den Zeitraum 2002 bis 21.12.2005 (MEDLINE, EMBASE, CDSR, HTA Database, NHS-EED, DARE).
- Darauf aufbauende Recherche nach Primärliteratur am 02.03.2006 für den Zeitraum 06/2004 bis 02.03.2006 (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL).
- Nachrecherche nach Primärliteratur am 01.09.2006 für den Zeitraum 01/2006 bis 08/2006 (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL).

### **4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien**

Es erfolgte keine weitere Recherche nach publizierten und nicht publizierten Studien. Dies stellt eine Abweichung vom vorab im Berichtsplan definierten Vorgehen dar und wird in Abschnitt 4.5.1 näher beschrieben.



### **4.2.3 Identifizierung relevanter Studien**

#### *Erstresearche in Literaturverzeichnissen von relevanten Sekundärpublikationen*

2 Reviewer bewerteten unabhängig voneinander die identifizierten Zitate anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts hinsichtlich potenziell relevanter Sekundärliteratur, die anschließend als Volltext in gleicher Weise von 2 Reviewern auf potenziell relevante randomisierte kontrollierte Studien hin durchsucht wurde.

#### *Titel- und Abstract-Screening der Ergebnisse der Recherche in bibliographischen Datenbanken und der Ergebnisse der Recherche in Literaturverzeichnissen von relevanten Sekundärpublikationen*

Die durch die Suche in bibliographischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts von 2 Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Publikationen, die beide Reviewer als potenziell relevant erachteten, wurden anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft. Zitate, die nur 1 Reviewer als potenziell relevant einstufte, wurden von beiden Reviewern nochmals gesichtet und anschließend nach Diskussion entweder als irrelevant bezeichnet oder ebenfalls anhand ihres Volltextes auf Relevanz geprüft.

#### *Überprüfung potenziell relevanter Volltexte*

Die Überprüfung auf Relevanz anhand des Volltextes erfolgte wiederum von 2 Reviewern unabhängig voneinander. Als relevant wurden nach diesem Schritt folgende Studien bezeichnet:

- Studien, die von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden
- Studien, die zunächst nur von einem der beiden Reviewer, aber nach anschließender Diskussion von beiden Reviewern als relevant erachtet wurden

### **4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien**

Es wurden Autoren von Publikationen von Studien kontaktiert, wenn im Lauf der Bewertung Fragen zu eingeschlossenen Studien aufgeworfen wurden, die aus den Publikationen nicht beantwortet werden konnten.

### **4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Vorbericht**

Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts erfolgt eine schriftliche Anhörung mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u. a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen können. Relevante Informationen aus dieser Anhörung können in die Nutzenbewertung einfließen.

### **4.3 Informationsbewertung**

Die Bewertung der eingeschlossenen Studien erfolgte anhand der zur Verfügung stehenden Informationen und hing damit stark von der Qualität der jeweiligen Publikation und weiterer Informationsquellen ab.

Die Bewertung erfolgte in 3 Schritten:

- Extraktion der Daten
- Bewertung der Datenkonsistenz innerhalb der Publikation und zwischen den Informationsquellen (z. B. Hauptpublikation und Angaben in weiteren Publikationen)
- Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

#### **Datenextraktion**

Die Extraktion der Daten publizierter Studien wurde anhand von standardisierten Datenextraktionsbögen vorgenommen. Ein Reviewer führte die Datenextraktion unter Verwendung des Extraktionsbogens durch. Ein zweiter Reviewer überprüfte die Extraktion. Etwaige Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

#### **Bewertung der Studien- und Publikationsqualität**

Abschließend wurde unter Berücksichtigung der oben genannten Aspekte die Bewertung der Studien- und Publikationsqualität global, mittels eines 4 Ausprägungen umfassenden Merkmals („biometrische Qualität“), durchgeführt. Mögliche Ausprägungen waren:

- keine erkennbaren Mängel
- leichte Mängel
- grobe Mängel
- unklar

Die Ausprägungen wurden vorab wie folgt definiert: „Leichte Mängel“ liegen dann vor, wenn davon ausgegangen wird, dass deren Behebung die Ergebnisse und damit die Gesamtaussage der Studie nicht wesentlich beeinflussen wird. Bei „grobe Mängel“ wäre die Gesamtaussage grundsätzlich in Frage zu stellen, wenn die Mängel behoben würden.

Da die Bewertung der Studienqualität unmittelbar durch die Qualität und Konsistenz der zur Verfügung stehenden Informationen beeinflusst wird, ist die Angabe „grobe Mängel“ nicht

zwangsläufig eine Beschreibung der Qualität der Studie selber, sondern ggf. auch durch die Qualität der Publikation bedingt.

#### **4.4 Informationssynthese und -analyse**

##### **4.4.1 Charakterisierung der Studien**

Im vorliegenden Bericht werden die Studien anhand von Designcharakteristika (Studiendesign, Studiendauer, Zahl der randomisierten Patienten, Ort und Zeitraum der Studiendurchführung, relevante Zielkriterien) beschrieben.

Ebenso werden die Hypertoniekriterien für den Einschluss der Patienten in die Studie sowie weitere wesentliche Ein- und Ausschlusskriterien dargestellt. Darüber hinaus ist die in der Interventions- und der Kontrollgruppe durchgeführte antihypertensive Medikation mit dem angewendeten Eskalationsschema aufgeführt. Ebenso werden Gründe (Blutdruckziel) und detaillierte Angaben zur Änderung der antihypertensiven Therapie während der Studie dargestellt.

Die Studienpopulationen werden durch demographische Daten (Alter, Geschlecht) und studienrelevante Charakteristika (Körpergewicht, Body-Mass-Index, systolischer Blutdruck, diastolischer Blutdruck jeweils zu Beginn der Studie) beschrieben und Unterschiede bezüglich der Studienpopulationen oder Behandlungsgruppen dargestellt.

Für die Beurteilung der methodischen Qualität werden unter anderem die Randomisierung und Zuteilungsverdeckung, die Verblindung, die Fallzahlplanung, die Zahl der Studienabbrecher, die Durchführung einer Intention-to-Treat-Analyse (ITT-Analyse) und die Datenkonsistenz betrachtet.

Zur weiteren Beschreibung der Studien werden deren primäre sowie weitere für den Bericht relevante sekundäre Zielkriterien dargestellt. Angaben zum Blutdruck sind als Maß für die langfristige Blutdrucksenkung zur Interpretation der Ergebnisse bzgl. der Therapieziele aufgeführt. Der Blutdruck wird jedoch nicht als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte verwendet.

##### **4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien**

Die Ergebnisse der einzelnen Studien werden nach Therapiezielen und Zielgrößen geordnet gegenübergestellt und vergleichend beschrieben. Dabei wurden folgende in den relevanten Studien berichtete Zielgrößen berücksichtigt:

Tabelle 1: Gegenüberstellung Therapieziele und Zielgrößen

<b>Therapieziel</b>	<b>Zielgröße</b>
Gesamtmortalität	Gesamtmortalität
kardiale Morbidität und Mortalität	schwere kardiale Komplikationen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Myokardinfarkt, tödlich, nicht tödlich</li> <li>• Gesamtrate Herzinsuffizienz</li> <li>• koronare Revaskularisation</li> <li>• Angina Pectoris</li> <li>• koronare Herzkrankheit (KHK)</li> <li>• Arrhythmie</li> <li>• kardiales Aneurysma</li> <li>• koronare Intervention (CABG, PTCA, Koronarangioplastie)</li> </ul>
zerebrale Morbidität und Mortalität	schwere zerebrale Komplikationen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Insult, tödlich, nicht tödlich</li> <li>• zerebrale Blutung</li> <li>• transitorisch ischämische Attacke (TIA)</li> <li>• Subarachnoidalblutung</li> <li>• Endarteriektomie</li> </ul>
gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität	gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Komplikationen: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Retinalblutung</li> <li>• periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK)</li> <li>• Claudicatio intermittens</li> <li>• obliterierende Arteriosklerose</li> <li>• Aneurysma</li> <li>• Endarteriektomie</li> </ul>
terminale Niereninsuffizienz (Notwendigkeit einer Dialyse- oder Nierentransplantationstherapie)	terminale Niereninsuffizienz: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Tod durch Nierenerkrankung</li> <li>• Nierentransplantation</li> <li>• Langzeitdialyse</li> <li>• Änderung der glomerulären Filtrationsrate (valides Surrogat)</li> </ul>
Krankenhausaufenthalte	Krankenhausbearbeitung, Häufigkeit und Dauer: <ul style="list-style-type: none"> <li>• keine Daten verfügbar</li> </ul>
gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens) und Therapiezufriedenheit	gesundheitsbezogene Lebensqualität: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Health related quality of Life Score (HRQoLS)</li> <li>• Physical Health Composite Score (PHC) des SF-36-Fragebogens</li> <li>• Mental Health Composite Score (MHC) des SF-36-Fragebogens</li> </ul>

(Fortsetzung)

Tabelle 1 (Fortsetzung): Gegenüberstellung Therapieziele und Zielgrößen

Therapieziel	Zielgröße
sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen	unerwünschte Ereignisse: <ul style="list-style-type: none"> <li>• Gesamtrate unerwünschter Ereignisse</li> <li>• schwerwiegende unerwünschte Ereignisse</li> <li>• Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse</li> <li>• kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse</li> <li>• abdominale unerwünschte Ereignisse</li> <li>• pulmonale unerwünschte Ereignisse/-unerwünschte Ereignisse der Atemwege</li> <li>• unerwünschte Ereignisse des Befindens</li> <li>• Allergien</li> <li>• pathologische Laborwerte</li> <li>• Diabetesmanifestation</li> <li>• sexuelle Funktionsstörung</li> <li>• sonstige unerwünschte Ereignisse</li> </ul>

Darüber hinaus werden Angaben zum Blutdruck als Maß für die langfristige Blutdrucksenkung zur Interpretation der Ergebnisse bezüglich der Therapieziele dargestellt.

#### 4.4.3 Meta-Analyse

Daten zu einer Zielgröße wurden in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst, wenn dies aufgrund der Studienlage inhaltlich und methodisch sinnvoll war.

Für die statistische Auswertung wurden primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, wie sie in den Publikationen beschrieben wurden, verwendet.

Für die primäre Analyse wurde ein Modell mit festen Effekten verwendet. Bei Hinweisen auf eine mögliche Heterogenität der Einzelstudienresultate ( $I^2 > 0$ ) wurden zusätzlich Modelle mit zufälligen Effekten gerechnet (siehe Abschnitt 4.4.4 „Sensitivitätsanalyse“) und diese Ergebnisse präsentiert.

Für die Meta-Analysen wurde sowohl das relative Risiko als auch das Odds Ratio als Ereignismaß herangezogen. Im Bericht werden die Meta-Analysen mit dem relativen Risiko gezeigt, da das Odds Ratio keine Abweichungen ergab. Bei kleinen Ereignisraten ( $< 1\%$ ) und Homogenität ( $I^2 = 0$ ) wird das Ergebnis des Peto-Odds Ratios präsentiert, bei heterogenen Ergebnissen nur im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse gerechnet und im Text diskutiert.

Zunächst war auch die Verwendung des Hazard Ratios als Ereignismaß für eine Meta-Analyse geplant. Angaben zum Hazard Ratio lagen jedoch nur bei einem Teil der Studien vor,

sodass aufgrund dieser unzureichenden Datenlage keine Meta-Analyse durchgeführt wurde. Der Vergleich der in den Publikationen angegebenen Schätzer und Konfidenzintervalle der Hazard Ratios mit den von uns anhand der 4-Felder-Tafeln berechneten Statistiken für das relative Risiko lieferte in keinem Fall nennenswerte Abweichungen. Aus diesem Grund wurden sämtliche Meta-Analysen anhand der Daten aus den 4-Felder-Tafeln durchgeführt. Bei Vergleichen, für die lediglich 1 Studie vorlag, sind die Statistiken, wie in den Publikationen aufgeführt, dargestellt.

Nur in wenigen Studien wurde bei Auswertung der Endpunkte dezidiert nur das Erstereignis berücksichtigt. Für den Großteil der Studien muss daher von einer rekurrierenden Zählung einzelner Endpunkte ausgegangen werden. Die Meta-Analysen basieren daher immer auf den berichteten Angaben in den einzelnen Studien, unabhängig davon, ob sich die Zählung der Ereignisse auf ein klar definiertes Erstereignis oder auf möglicherweise rekurrierende Ereignisse bezog.

Alle statistischen Analysen wurden mit der Software vom SAS Institute Inc., Cary, North Carolina, USA in der Version 9.1.3 durchgeführt.

#### **4.4.4 Sensitivitätsanalyse**

Innerhalb der Meta-Analysen wurden Sensitivitätsanalysen bezüglich folgender Faktoren im Berichtsplan festgelegt:

- biometrische Qualitätsbewertung (siehe Abschnitt 4.3)
- in den Publikationen beschriebene ITT-Auswertungen versus Per-Protokoll-Auswertungen
- ein (statistisches) Modell mit festen Effekten versus ein Modell mit zufälligen Effekten

Nach der Zusammenstellung der verfügbaren Daten zeigte sich, dass für einen direkten Vergleich zweier Wirkstoffgruppen jeweils nur wenige Studien für die einzelnen Meta-Analysen vorlagen und daher eine Sensitivitätsanalyse nach der biometrischen Qualitätsbewertung nicht sinnvoll erschien. Für die meisten Studien standen keine Ergebnisse einer Per-Protokoll-Auswertung zur Verfügung, sodass eine Sensitivitätsanalyse nach Auswertungsstrategie nicht durchgeführt werden konnte. Die Bewertung der Heterogenität der Studienergebnisse basierte primär auf dem  $I^2$ -Maß. Im Falle eines positiven  $I^2$ -Wertes ( $I^2 > 0$ ) wurden für die Meta-Analysen Modelle mit zufälligen Effekten gerechnet. Bei bestehender Heterogenität gingen in den Bericht nur die Ergebnisse der Modelle mit zufälligen Effekten ein.

Zusätzlich zu den im Berichtsplan bereits vorgesehenen Sensitivitätsanalysen wurde eine entsprechende Analyse mit und ohne die Ergebnisse der größten zur antihypertensiven Behandlung vorhandenen Studie ALLHAT [8] gerechnet. Im Falle einer bestehenden

Heterogenität wurde der Einfluss einzelner Studien untersucht, um Hintergründe der Heterogenität zu explorieren.

#### 4.4.5 Subgruppenanalyse

Subgruppenanalysen waren laut Berichtsplan, soweit durchführbar, für folgende Merkmale vorgesehen:

- Geschlecht
- Alter
- Begleiterkrankungen (z. B. KHK, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz)
- ethnische Zugehörigkeit
- sozioökonomischer Status
- Vergleichsbehandlungen (Diuretikum, Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten, Angiotensin-II-Antagonisten)
- Bluthochdruckdefinitionen zu Studienbeginn (z. B.  $\geq 160/95$  oder  $\geq 140/90$  mm Hg)
- Blutdruckzielvorgaben (z. B.  $< 140/90$  oder  $< 150/85$  mm Hg)
- isolierte Erhöhung des systolischen oder des diastolischen Blutdrucks
- zusätzliche blutdrucksenkende Therapie

Nach Erstellung des Studienpools mit den in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurde ersichtlich, dass aufgrund der geringen Studienzahl in den einzelnen Wirkstoffgruppenvergleichen keine Subgruppenanalyse entsprechend den genannten Merkmalen sinnvoll war.

Falls bei einer durchgeführten Meta-Analyse eine bedeutsame Heterogenität beobachtet wird ( $I^2$ -Wert  $> 50\%$  [24] bzw.  $p < 0.2$  bei einem statistischen Interaktionstest [25]), kann eine Subgruppenanalyse für möglicherweise die Heterogenität erzeugende Merkmale sinnvoll sein. In den Fällen, in denen  $I^2$  in der vorliegenden Nutzenbewertung bei über  $50\%$  lag, umfassten die Meta-Analysen jeweils nur 2 bis 3 Studien, so dass Subgruppenanalysen innerhalb dieses Studienpools nicht sinnvoll waren.

Soweit im Rahmen der Einzelstudien Subgruppenanalysen vorlagen, wurden diese in Abschnitt 5.5 zusammengefasst.

## 4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan

Im Lauf der Bearbeitung des Projekts ergaben sich Änderungen und Ergänzungen des Vorgehens bei der Nutzenbewertung im Vergleich zu der im Berichtsplan dargestellten Methodik.

### 4.5.1 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts

#### *Änderungen mit Amendment zum Berichtsplan*

- Erweiterung des Einschlusskriteriums E5 (Erweiterung kursiv gedruckt): „Mindestens 500 Patienten *oder 1000 Patientenjahre* pro Untersuchungsgruppe“. Diese Anpassung war notwendig, damit Studien mit relativ geringer Patientenzahl, aber einer relativ langen Beobachtungsdauer in den Bericht eingeschlossen werden konnten (Amendment vom 13.02.2006 [19]).
- neue Zeitplanung nach Priorisierung der Aufträge in Absprache mit dem G-BA. (Amendment vom 10.07.2006 [20]).

#### *Weitere Änderungen*

- Anpassung des Titels (Anpassung *kursiv* gedruckt): „Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie“. Diese Anpassung verdeutlicht, dass mit der Fragestellung verschiedene Wirkstoffgruppen und nicht verschiedene Wirkstoffe miteinander verglichen werden.
- Verzicht auf eine Anfrage an Hersteller blutdrucksenkender Medikamente und auf eine Suche in den Zulassungsbehörden und Studienergebnisregistern: Mit dem definierten Einschlusskriterium von „mindestens 500 Patienten oder 1000 Patientenjahre pro Untersuchungsgruppe“ wurde davon ausgegangen, dass im Rahmen der systematischen Recherche in bibliographischen Datenbanken alle für die vorliegende Fragestellung relevanten Studien identifiziert wurden. Auf eine Anfrage an Hersteller blutdrucksenkender Medikamente bzgl. publizierter und nicht publizierter Studien, auf eine Suche in öffentlich zugänglichen Dokumenten der Zulassungsbehörden European Medicines Agency (EMA) und Food and Drug Administration (FDA) sowie eine Suche in Studienergebnisregistern wurde somit verzichtet.
- Erweiterte Datenbanksuche: Zusätzlich zu den im Berichtsplan festgelegten bibliographischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE und CENTRAL erfolgte eine systematische Recherche nach relevanter Sekundärliteratur in folgenden Datenbanken: CDSR, HTA Database, NHS-EED sowie DARE.



- Benennung patientenrelevanter Therapieziele ohne Effektrichtung: Im Abschnitt „Zielgrößen“, bei der Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien sowie im Ergebnisteil wurden patientenrelevante Therapieziele nunmehr ohne Effektrichtung benannt. Es wurde also z. B. als Zielgröße nur noch die Gesamtmortalität und nicht mehr die Reduktion der Gesamtmortalität genannt. Damit wurde verhindert, dass klar definierte statistische Begriffe mit klinischen Therapiezielen vermischt werden.

## **5 ERGEBNISSE**

Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse der Informationsbeschaffung, also der Suche nach publizierten Studien, dargestellt. Daran schließt sich die aggregierte Darstellung der relevanten Studien und ihrer Ergebnisse an.

### **5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung**

#### **5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche**

Abbildung 1 zeigt die Ergebnisse der systematischen Literaturrecherche nach Studien in den bibliographischen Datenbanken, der systematischen Suchen nach Literaturangaben in Sekundärliteratur und des Literaturscreenings gemäß den Ein- und Ausschlusskriterien.

Die Recherche nach relevanter Sekundärliteratur (systematische Übersichten, HTA-Berichte) in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE, sowie in CDSR, DARE, HTA Database und NHS-EED wurde am 21.12.2005 für den Zeitraum 2002 bis 21.12.2005 durchgeführt und erbrachte insgesamt 1011 Zitate. Von diesen wurden 951 Referenzen nach getrennter Bewertung anhand der Titel und Abstracts durch 2 Reviewer als nicht relevant ausgeschlossen.

Es verblieben 60 Sekundärpublikationen. Eine dieser systematischen Übersichtsarbeiten enthielt einen Hinweis auf eine weitere Sekundärpublikation, die als relevant identifiziert wurde. In den Literaturverzeichnissen dieser insgesamt 61 Sekundärpublikationen wurden schließlich, ebenfalls durch 2 Reviewer und voneinander unabhängig, 237 potenziell relevante Primärpublikationen zu randomisierten kontrollierten Studien anhand der Titel identifiziert.

Nach Ausschluss von Duplikaten ergab die initiale Suche nach Primärstudien am 02.03.2006 für den Zeitraum 06/2004 bis 02.03.2006 in den bibliographischen Datenbanken MEDLINE, EMBASE und CENTRAL 2003 Treffer. Die entsprechende Nachrecherche am 01.09.2006 für den Zeitraum 01/2006 bis 08/2006 erbrachte, ebenfalls nach Duplikat-Ausschluss, weitere 497 Treffer.

Damit standen insgesamt 2737 Zitate für die Sichtung der Titel und Abstracts durch 2 Reviewer zur Verfügung. Von diesen wurden in der Folge 2638 Referenzen als nicht relevant bewertet.

Die Entscheidung über Ein- oder Ausschluss der 99 verbliebenen Referenzen erfolgte auf Volltextebene und wurde wiederum von 2 Reviewern primär voneinander unabhängig und bei uneinheitlicher Bewertung im Konsens getroffen. 61 Zitate wurden nach Sichtung im Volltext als nicht relevant beurteilt. Die Liste dieser Publikationen findet sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B.

Am Ende des Literaturscreening-Prozesses inklusive Handsuche verblieben 16 randomisierte kontrollierte Studien (41 Publikationen), die als relevant eingestuft und im Bericht berücksichtigt wurden (vgl. Abschnitt 8).

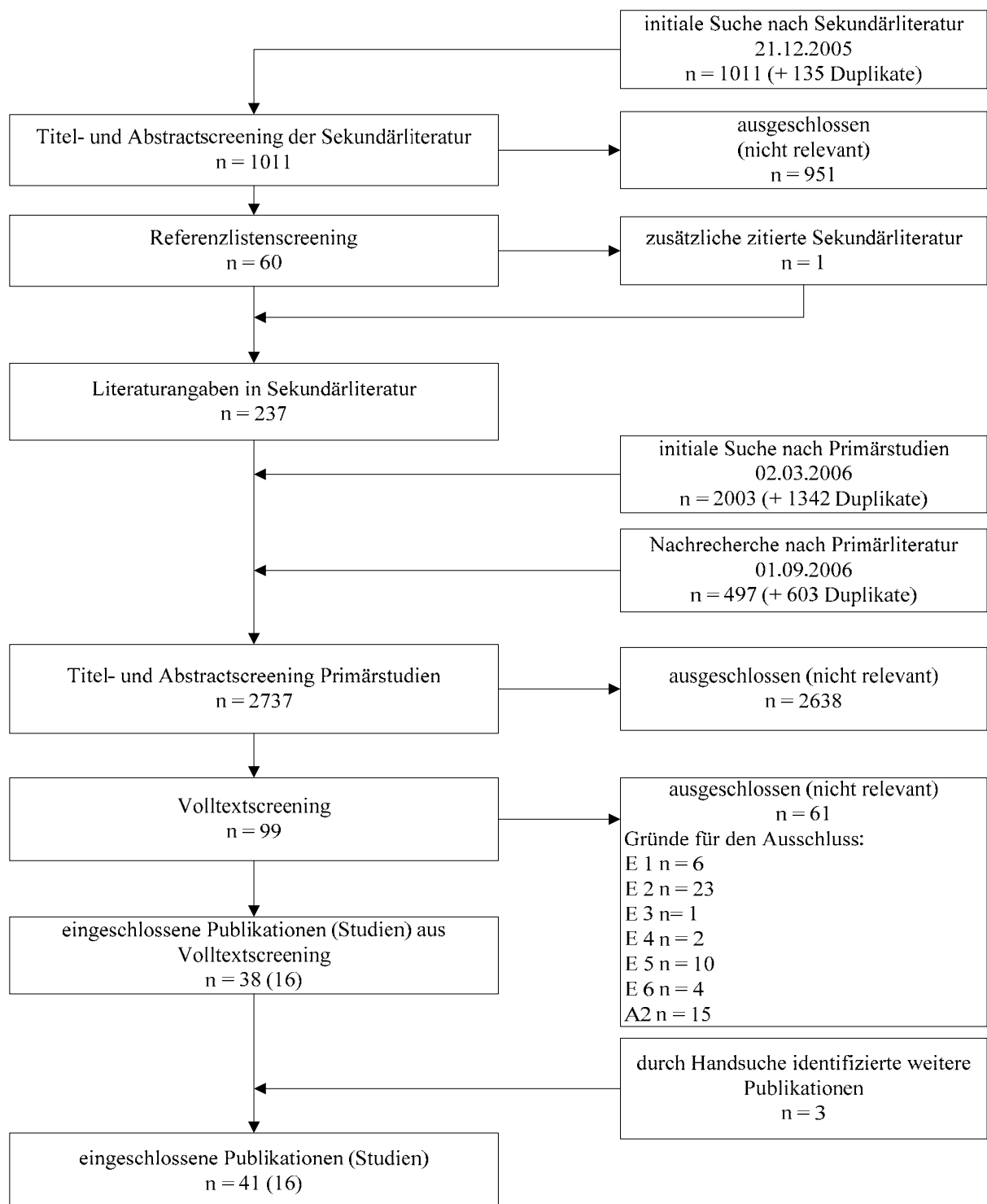


Abbildung 1: Bibliographische Literaturrecherche nach Primär- und Sekundärliteratur, Literaturscreening, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung

### 5.1.2 Anfrage an Autoren

Es wurden zu 14 Studien insgesamt 13 Autoren angeschrieben. Bis zur Erstellung des Vorberichts lagen Antworten folgender Autoren mit zusätzlichen, verwertbaren Informationen zu folgenden Studien vor:

- INSIGHT [26]: Brown
- JMIC-B [27]: Yui
- NICS-EH [28]: Kuramoto
- VALUE [29]: Julius/Kjeldsen

### 5.1.3 Resultierender Studienpool

Tabelle 1 zeigt den aus den verschiedenen Suchschritten resultierenden Pool eingeschlossener Studien für die vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie.

In die Bewertung eingeschlossen und jeweils den einzelnen Interventionen zugeordnet wurden alle durch die Suche identifizierten relevanten, vollständig publizierten und beurteilbaren Studien.

Tabelle 2: In die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien

Wirkstoffgruppen	Diuretika	Beta-Blocker	ACE-Hemmer	Kalzium-antagonisten
Beta-Blocker	HAPPY MRC			
ACE-Hemmer	ALLHAT	AASK UKPDS-39		
Kalzium-antagonisten	ALLHAT INSIGHT MIDAS NICS-EH SHELL VHAS	ELSA	ABCD ALLHAT JMIC-B	
AT-II-Antagonisten	-	LIFE	-	MOSES VALUE

Insgesamt wurden 16 Studien mit 41 Publikationen in den Bericht aufgenommen. Tabelle 2 zeigt die in den Studien untersuchten direkten Wirkstoffvergleiche. Insgesamt wären 10 Wirkstoffvergleiche möglich gewesen. Durch die identifizierten Studien wurden 8 dieser Vergleiche abgedeckt. Keine Studien wurden für die Vergleiche Diuretika vs. Angiotensin-II-Antagonisten und ACE-Hemmer vs. Angiotensin-II-Antagonisten gefunden. Aus der Tabelle ist ersichtlich, dass für die einzelnen Wirkstoffgruppenvergleiche jeweils 1 bis 6 Studien

vorhanden waren. Da in der ALLHAT-Studie 3 verschiedene Wirkstoffe getestet wurden, ermöglichte diese Studie 3 Wirkstoffgruppenvergleiche. In den Tabellen des Berichts, die nach den Wirkstoffgruppenvergleichen strukturiert sind, wird die ALLHAT-Studie für jeden dieser Vergleiche mit den jeweils relevanten Daten aufgeführt.

## **5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien**

### **5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen**

In den Tabellen 2 bis 5 finden sich Angaben zum Design der eingeschlossenen Studien, zu den Auswahlkriterien der jeweils eingeschlossenen Patientengruppen, Angaben zur antihypertensiven Therapie und zu Basisdaten der eingeschlossenen Studienpopulation. Alle eingeschlossenen Studien und Publikationen werden in Abschnitt 8 aufgeführt.

Alle 16 Studien wurden randomisiert und parallel durchgeführt. 10 dieser Studien hatten ein doppelblindes Design, wobei die VHAS-Studie [30] nur in den ersten 6 Monaten (Studiendauer 2 Jahre) doppelblind durchgeführt wurde. Die übrigen 6 Studien wurden mit einem offenen Design mit einer verblindeten Endpunktauswertung durchgeführt. Die Studiendauer betrug zwischen 2 und ca. 8 Jahren. Die Zahl der in die Studien eingeschlossenen Patienten lag zwischen 429 und 33 357 Patienten. Die Untersuchungen wurden überwiegend in Nordamerika und Europa durchgeführt, lediglich die NICS-EH- [28] und die JMIC-B-Studie [27] fanden in Japan statt. Angaben zur ethnischen Zugehörigkeit fanden sich in einem Großteil der eingeschlossenen Studien. In 5 Studien waren keine Angaben zur Ethnie vorhanden. Von diesen wurden 2 Studien in Japan (JMIC-B und NICS-EH) und 3 Studien in Europa (VHAS, SHELL [31], MOSES [32]) durchgeführt. Die AASK-Studie [33] schloss ausschließlich Afroamerikaner ein, während in den übrigen 10 der Anteil der Kaukasier überwog. Die weitere Bezeichnung der Ethnie der Studienpopulationen im vorliegenden Bericht orientiert sich an der Originalbezeichnung der Ethnie in den jeweiligen Publikationen.

In einem Großteil der Studien wurden primäre Zielkriterien genannt. Diese waren in 6 Studien kardiovaskuläre Ereignisse (ALLHAT [8], SHELL, INSIGHT [26], LIFE [9], JMIC-B, VALUE [29]), in 2 Studien die Kombination aus kardiovaskulären Ereignissen und Gesamtmortalität (HAPPHY [34], MOSES), in 2 Studien die Veränderung der Intima-Media Dicke der Arteria carotis (MIDAS [35], ELSA [36]), in 1 Studie die Reduktion des diastolischen Blutdrucks (VHAS) und in 1 Studie die Veränderung der glomerulären Filtrationsrate (AASK). In der UKPDS-39 [37] wurden sowohl die Zeit bis zum Auftreten des ersten diabetesbezogenen Ereignisses, der diabetesbezogene Tod und die Gesamtmortalität als primäre Endpunkte genannt. Nur in 2 Studien fanden sich keine klaren Angaben zu primären Zielkriterien (MRC [38], NICS-EH [28]). In jedem Fall wurden die Studien nur dann in diesen Bericht eingeschlossen, wenn Ergebnisse zu den vorab definierten patientenrelevanten

Therapiezielen gemäß Abschnitt 4.1.3 berichtet wurden, unabhängig davon, ob sie als primäres oder weiteres Zielkriterium angegeben wurden.

Alle eingeschlossenen Probanden waren hypertensiv, wobei die Hypertoniekriterien zum Teil differierten. In einigen Fällen wurde nur ein erhöhter diastolischer Blutdruck zu Beginn der Studie (HAPPHY, MIDAS, AASK, ABCD) als Einschlusskriterium genannt. In anderen Studien fand der erhöhte systolische und diastolische Blutdruck zu Studienbeginn Berücksichtigung. Ausnahmen hiervon bilden die MOSES-Studie, die als Einschlusskriterium lediglich eine „behandlungsbedürftige Hypertonie“ nennt, und die SHELL-Studie, die eine isolierte systolische Hypertonie für die Studienteilnahme fordert.

Im Vergleich zu anderen Studien zeigten sich wesentliche Unterschiede bei den Einschlusskriterien in der UKPDS-39- und ABCD-Studie, die ausschließlich Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus in die Studie einschlossen. Weitere wesentliche Unterschiede zeigten sich in der AASK-Studie mit einer vollständig afroamerikanischen Population mit eingeschränkter Nierenfunktion. Besonderheiten für den Studieneinschluss fanden sich auch in der MIDAS- und ELSA-Studie durch die Berücksichtigung der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis. In der LIFE-Studie musste zusätzlich eine im Elektrokardiogramm (EKG) dokumentierte linksventrikuläre Hypertrophie vorhanden sein. In der MOSES-Studie wurden nur Patienten nach zerebralem Ereignis eingeschlossen und für die JMIC-B-Studie wurde die koronare Herzkrankheit als Einschlusskriterium genannt. Zusätzlich zum Einschlusskriterium der arteriellen Hypertonie war in der ALLHAT-, der INSIGHT- und der VALUE-Studie das Vorhandensein von mindestens einem weiteren kardiovaskulären Risikofaktor für den Einschluss notwendig. Zusammenfassend hatten 11 Studien zusätzlich zur Hypertonie mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor als Einschlusskriterium (ALLHAT, INSIGHT, JMIC-B, ELSA, LIFE, MIDAS, UKPDS-39, ABCD, AASK, MOSES, VALUE).

Für weitere Informationen über Ein- und Ausschlusskriterien siehe Tabelle 4.

Alle in die Studien eingeschlossenen Probanden erhielten als antihypertensive Basismedikation eine Monotherapie aus der Wirkstoffgruppe der Diuretika, Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten oder Angiotensin-II-Antagonisten. Den jeweiligen Studien entsprechend erfolgte, gemäß den in den Studien unterschiedlich vorgegebenen Blutdruckzielwerten, bei unzureichender Blutdruckeinstellung entweder eine Dosissteigerung der Prüfsubstanz oder die sofortige Gabe eines weiteren antihypertensiv wirkenden Medikamentes. Für einen Einschluss in diesen Bericht musste das Eskalationsschema der zusätzlichen antihypertensiven Therapie in den jeweiligen Vergleichsgruppen gleich sein. Nähere Details zur antihypertensiven Therapie finden sich in Tabelle 5.

Bezüglich demographischer Angaben finden sich zwischen den Studien Unterschiede beim Alter der eingeschlossenen Patienten sowie für den Anteil von Männern und Frauen in der Studie (Tabelle 6). In keiner der Studien lag das mittlere Patientenalter unter 50 Jahren. In der Hälfte der Studien hatten die Patienten ein mittleres Alter von über 60 Jahren. Bis auf die

HAPPHY-Studie, die ausschließlich Männer in die Untersuchung einschloss, waren in allen Studien Frauen und Männer vertreten. Der Anteil der Frauen lag in den einzelnen Studien zwischen 20 % bzw. 24 % (MIDAS-Studie) und 60 % bzw. 74 % (NICS-EH-Studie). In keiner dieser Studien ergab sich ein Hinweis darauf, dass der Fokus gezielt auf die Untersuchung einer der beiden Geschlechtergruppen gerichtet war. Es gab zwischen den Studien Unterschiede bei den Blutdruckwerten zu Studienbeginn. Der systolische Blutdruck lag, gemessen an den einzelnen Behandlungsgruppen der Studien, im Mittel zwischen 145 und 178 mm Hg. Der diastolische Blutdruck lag im Mittel zwischen 82 und 107 mm Hg. Innerhalb der einzelnen Studien waren die Behandlungsgruppen bezüglich demographischer Charakteristika und der Blutdruckeinstellung zu Studienbeginn weitgehend vergleichbar (siehe Tabelle 6).

Tabelle 3: Übersicht über die eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Fragestellung der Studie	Studiendauer	Anzahl der Patienten, Medikation	Ort der Durchführung, Ethnie	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
<b>Diuretika vs. Beta-Blocker</b>						
HAPPHY, 1987	RCT parallel offen verblindete Endpunkterhebung	Überlegenheitsstudie	Run-in: Run-in parallel <sup>b</sup>  Behandlungsphase: 45,1 Monate (Mittel)	3272, Diuretika (Bendroflumethiazid oder Hydrochlorothiazid)  3297, Beta-Blocker (Atenolol, Metoprolol oder Propranolol)	Europa und USA  Ethnie: > 99 % Kaukasier	primär: KHK-Endpunkt (tödl. und nicht tödl.) nicht tödl. Myokardinfarkte tödl. koronare Herzkrankheit Gesamtmortalität  weitere: unerwünschte Ereignisse Schlaganfall
MRC, 1985	RCT parallel einfachblind verblindete Endpunkterhebung	Überlegenheitsstudie <sup>c</sup>	Run-in: keine  Behandlungsphase: 5 1/2 Jahre	4297, Bendrofluazid  4403, Propranolol	Großbritannien  Ethnie: vorwiegend Kaukasier	primär: unklar  weitere: Insult kardiovaskuläre Ereignisse koronare Ereignisse Gesamtmortalität Blutdruckverlauf unerwünschte Ereignisse.

(Fortsetzung)



Tabelle 3 (Fortsetzung): Übersicht über die eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Fragestellung der Studie	Studiendauer	Anzahl der Patienten, Medikation	Ort der Durchführung, Ethnie	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
<b>Diuretika vs. ACE-Hemmer</b>						
ALLHAT, 2002	RCT parallel doppelblind	Überlegenheitsstudie	Run-in: bis zu 12 Wochen <sup>d</sup>  Behandlungsphase: 4,9 Jahre (Mittel)	15 255, Chlorthalidon  9054, Lisinopril	Nordamerika  Ethnie: 65 % [Ch] / 65 % [Li] Nichtschwarze <sup>e</sup> 35 % [Ch]/ 35 % [Li] Schwarze	primär: kombinierte Inzidenz tödl. KHK oder nicht tödl. Myokardinfarkte  weitere: Gesamtmortalität, Schlaganfall kombinierter Endpunkt aus koronaren Ereignissen kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulären Erkrankungen renale Erkrankung Lebensqualität <sup>f</sup> unerwünschte Ereignisse
<b>Diuretika vs. Kalziumantagonisten</b>						
ALLHAT, 2002	RCT parallel doppelblind	Überlegenheitsstudie	Run-in: bis zu 12 Wochen <sup>d</sup>  Behandlungsphase: 4,9 Jahre (Mittel)	15 255, Chlorthalidon  9048, Amlodipin	Nordamerika  Ethnie: 65 % [Ch]/ 64 % [Am] Nichtschwarze <sup>e</sup> 35 % [Ch]/ 36 % [Am] Schwarze	primär: kombinierte Inzidenz tödl. oder nicht tödl. Myokardinfarkte  weitere: Gesamtmortalität, Schlaganfall kombinierter Endpunkt aus koronaren Ereignissen kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulären Erkrankungen renale Erkrankung Lebensqualität <sup>f</sup> unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 3 (Fortsetzung): Übersicht über die eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Fragestellung der Studie	Studiendauer	Anzahl der Patienten, Medikation	Ort der Durchführung, Ethnie	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
<b>Diuretika vs. Kalziumantagonisten</b>						
VHAS, 1997	RCT parallel doppelblind <sup>g</sup>	Überlegenheitsstudie	Run-in: 3 Wochen, Placebo  Behandlungsphase: 2 Jahre <sup>h</sup>	707, Chlorthalidon  707, Verapamil	Italien  Ethnie: k. A.	primär: Reduktion des distolischen Blutdrucks weitere: kardiovaskuläre Todesfälle nicht tödl. kardiovaskuläre Ereignisse
NICS-EH, 1999	RCT parallel doppelblind verblindete Endpunktbewertung	Überlegenheitsstudie	Run-in: 4 Wochen, Placebo  Behandlungsphase: Trichlormethiazid 3,9 Jahre (Median), Nicardipin 4,6 Jahre (Median)	214, Trichlormethiazid  215, Nicardipin	Japan  Ethnie: k. A.	primär: unklar weitere: kardiovaskuläre Komplikationen Myokardinfarkt Angina Pectoris Herzinsuffizienz Arrhythmie zerebrovaskuläre Komplikationen Insult zerebrale Blutungen TIA Lebensqualität

(Fortsetzung)

Tabelle 3 (Fortsetzung): Übersicht über die eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Fragestellung der Studie	Studiendauer	Anzahl der Patienten, Medikation	Ort der Durchführung, Ethnie	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
<b>Diuretika vs. Kalziumantagonisten</b>						
SHELL, 2003	RCT parallel offen verblindete Endpunktbewertung	Überlegenheitsstudie	Run-in: 15 Tage Wash-out bei vorbestehender antihypertensiver Therapie  Behandlungsphase: 32 Monate (Median)	940, Chlorthalidon  942, Lacidipin	Italien  Ethnie: k. A.	primär (aggregiert): kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und Insult – jeweils tödl. und nicht tödl., plötzlicher Herztod, myokardiale Revaskularisation, Endarteriektomie der A. carotis) weitere: Gesamtmortalität, TIA, non-Q-Wave Myokardinfarkt
MIDAS, 1996	RCT parallel doppelblind verblindete Endpunktbewertung	Überlegenheitsstudie	Run-in: 3-8 Wochen, Placebo  Behandlungsphase: 36 Monate	441, Hydrochloro- thiazid  442, Isradipin	USA  Ethnie: 74 % [Ch]/ 71 % [Is] Kaukasier 21 % [Ch]/ 22 % [Is] Afrikaner k. A./k. A. Asiaten je 6 % sonstige	primär: Progressionsrate der Intima-Media-Dicke der A. carotis weitere: Progressionsrate der Intima-Media-Dicke in verschiedenen Segmenten der A. carotis klinische Endpunkte wie Gesamtmortalität, Myokardinfarkt, Insult, TIA, Herzinsuffizienz, plötzlicher Herztod, Angina Pectoris, Frequenz von Extrasystolen, Interventionen zur Revaskularisation u. a. bzw. aggregierte Endpunkte aus den vorgenannten

(Fortsetzung)

Tabelle 3 (Fortsetzung): Übersicht über die eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Fragestellung der Studie	Studiendauer	Anzahl der Patienten, Medikation	Ort der Durchführung, Ethnie	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
<b>Diuretika vs. Kalziumantagonisten</b>						
INSIGHT, 2000	RCT parallel doppelblind double-dummy verblindete Endpunktbewertung	Überlegenheitsnachweis (Nicht-Unterlegenheits-Analyse erst später angekündigt)	Run-in: 4 Wochen, Placebo (bei BD > 180/110 mm Hg waren auch 2 Wochen möglich)  Behandlungsphase: 3 - 5 Jahre <sup>l</sup>	3164 <sup>k</sup> , Amilorid + Hydrochlorothiazid  3157 <sup>k</sup> , Nifedipin	Israel, UK, Frankreich, Spanien, Niederlande, Italien, Schweden, Dänemark, Norwegen  Ethnie: vorwiegend weiße Patienten	primär (aggregiert): kardio- oder zerebrovaskulärer Tod, nicht tödl. Myokardinfarkt, nicht tödl. Schlaganfall oder nicht-tödl. Herzinsuffizienz.  weitere: Gesamtmortalität vaskulär bedingter Tod nicht tödl. vaskuläre Ereignisse einschließlich TIA, Angina Pectoris (Neuaufreten oder Progredienz) und Niereninsuffizienz
<b>Diuretika vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>						
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.						

(Fortsetzung)

Tabelle 3 (Fortsetzung): Übersicht über die eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Fragestellung der Studie	Studiendauer	Anzahl der Patienten, Medikation	Ort der Durchführung, Ethnie	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
<b>Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer</b>						
UKPDS-39, 1998	RCT parallel offen verblindete Endpunktbewertung	Überlegenheitsstudie	Run-in: k. A.  Behandlungsphase: 8,4 Jahre (Median)	358, Atenolol  400, Captopril	Großbritannien  Ethnie: 87 % [At]/ 84 % [Ca] Kaukasier 9 % [At]/ 8 % [Ca] Afrikaner 6 % [At]/ 4 % [Ca] Asiaten je 1 % (stat. Mittel) sonstige	primär: Zeit bis zum Eintreten des ersten diabetesbezogenen Ereignisses <sup>1</sup> diabetesbezogener Tod <sup>m</sup> Gesamtmortalität weitere: Myokardinfarkt Insult periphere Gefäßerkrankung mikrovaskuläre Komplikationen
AASK, 2002	RCT parallel doppelblind verblindete Endpunktbewertung multifaktorielles Design	Überlegenheitsstudie	Run-in: keine  Behandlungsphase: 4,1 Jahre (Mittel)	441, Metoprolol  436, Ramipril	USA  Ethnie: 100 % [Me]/ 100 % [Ra] Afrikaner	primär: GFR-Änderung weitere: kombinierter Endpunkt aus Reduktion der GFR (um 50 % oder 25ml/min/1,73m <sup>2</sup> ) + ESRD <sup>n</sup> + Tod kardiovaskuläre Ereignisse Tod Proteinurie unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 3 (Fortsetzung): Übersicht über die eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Fragestellung der Studie	Studiendauer	Anzahl der Patienten, Medikation	Ort der Durchführung, Ethnie	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
<b>Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten</b>						
ELSA, 2002	RCT parallel doppelblind verblindete Endpunktbewertung	Überlegenheitsstudie	Run-in: 4 Wochen Wash-out  Behandlungsphase: 3,75 Jahre (Mittel)	1157 <sup>o</sup> , Atenolol  1177 <sup>o</sup> , Lacidipin	Europa  Ethnie: 98 % [At]/ 99 % [La] Kaukasier	primär: Veränderung der mittleren max. Intima-Media-Dicke in distaler A. carotis communis und in bilateraler Carotisbifurkation (CBM <sub>(max)</sub> ) innerhalb von 4 Jahren  weitere: Anzahl der Pat. mit Zu- od. Abnahme der Anzahl der Plaques am Studienende Inzidenz der tödl. und nicht tödl. kardiovaskulären Ereignisse und der Gesamtmortalität Blutdruckänderung
<b>Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>						
LIFE, 2002	RCT parallel doppelblind verblindete Endpunktbewertung	Überlegenheitsstudie	Run-in: 2 Wochen Placebo  Behandlungsphase: 4,8 Jahre (Mittel)	4588, Atenolol  4605, Losartan	USA, UK, Skandinavien  Ethnie: 94 % [At]/ 94 % [Lo] Nichtschwarze <sup>p</sup> 6 % [At]/ /6 % [Lo] (stat. Mittel) Schwarze	primär: Zeit bis zum Eintreten des ersten Ereignisses aus kardiovaskulärer Mortalität oder Myokardinfarkt oder Insult  weitere: kardiovaskuläre Mortalität, Gesamtmortalität, Krankenhausaufenthalt wegen Angina Pectoris oder Herzinsuffizienz Inzidenz koronarer oder peripherer Revaskularisierungsprozeduren unerwünschte Ereignisse, tödl. und nicht tödl. Herzinfall oder Schlaganfall

(Fortsetzung)

Tabelle 3 (Fortsetzung): Übersicht über die eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Fragestellung der Studie	Studiendauer	Anzahl der Patienten, Medikation	Ort der Durchführung, Ethnie	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
<b>ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten</b>						
ALLHAT, 2002	RCT parallel doppelblind	Überlegenheitsstudie	Run-in: bis zu 12 Wochen <sup>d</sup>  Behandlungsphase: 4,9 Jahre (Mittel)	9054, Lisinopril  9048, Amlodipin	Nordamerika  Ethnie: 65 % [Li]/ 64 % [Am] Nichtschwarze <sup>e</sup> 35 % [Li]/ 36 % [Am] Schwarze	primär: kombinierte Inzidenz tödl. KHK oder nicht tödl. Myokardinfarkte  weitere: Gesamtmortalität kombinierter Endpunkt aus koronaren Ereignissen Schlaganfall kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulären Erkrankungen renale Erkrankung Lebensqualität <sup>f</sup> unerwünschte Ereignisse
ABCD, 1998	RCT parallel doppelblind verblindete Endpunktbewertung multifaktorielles Design	Überlegenheitsstudie	Run-in: 7-11 Wochen, Placebo  Behandlungsphase: 5 Jahre (Mittel)	235, Enalapril  235, Nisoldipin	USA  Ethnie: 67% [En]/66% [Ni] Nicht latein- amerikanische Weiße 14% [En]/14% [Ni] Afrikaner 17% [En]/16% [Ni] Latein- amerikaner 2% [En]/3%[Ni] sonstige	primär: GFR-Änderung oder Beginn  weitere: Niereninsuffizienz Mikroalbuminurie Myokardinfarkt kardiovaskuläre Mortalität Herzinsuffizienz zerebrovaskuläre Ereignisse Gesamtmortalität Gründe für den Abbruch der Therapie

(Fortsetzung)

Tabelle 3 (Fortsetzung): Übersicht über die eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Fragestellung der Studie	Studiendauer	Anzahl der Patienten, Medikation	Ort der Durchführung, Ethnie	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
<b>ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten</b>						
JMIC-B, 2004	RCT parallel offen verblindete Endpunktbewertung	Überlegenheitsstudie	Run-in: 1 Monat  Behandlungsphase: 35,7 Monate (Median)	822, ACE-Hemmer <sup>d</sup>  828, Nifedipin	Japan  Ethnie: k. A.	primär: Gesamtzahl kardialer Ereignisse <sup>f</sup> weitere: zerebrovaskuläre Ereignisse Niereninsuffizienz Karzinome Gesamtmortalität
<b>ACE-Hemmer vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>						
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.						
<b>Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>						
VALUE, 2004	RCT parallel doppelblind verblindete Endpunktbewertung	Überlegenheitsstudie	Run-in: keine  Behandlungsphase: 50,4 Monate (Mittel)	7596, Amlodipin  7649, Valsartan	Europa, Asien, Nord-/Südamerika, Australien Südafrika  Ethnie: 89-90 % Kaukasier 4 % Afrikaner 3-4 % Asiaten 3 % sonstige	primär: Zeit bis zum Eintreten des ersten kardiovaskulären Ereignisses <sup>s</sup> weitere: Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz, Insult, Gesamtmortalität, terminale Niereninsuffizienz <sup>t</sup>

(Fortsetzung)



Tabelle 3 (Fortsetzung): Übersicht über die eingeschlossenen Studien

Studie	Studiendesign	Fragestellung der Studie	Studiendauer	Anzahl der Patienten, Medikation	Ort der Durchführung, Ethnie	Relevante Zielkriterien <sup>a</sup>
<b>Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>						
MOSES, 2005	RCT parallel offen verblindete Endpunktbewertung	Überlegenheitsstudie	Run-in: keine Behandlungsphase: 2,5 Jahre (Mittel)	695, Nitrendipin 710, Eprosartan	Deutschland, Österreich Ethnie: k. A.	primär (aggregiert): Gesamtmortalität, kardiovaskuläre Ereignisse (inkl. Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz), zerebrovaskuläre Ereignisse (TIA, PRIND, Insult, ICH)  weitere: Einzelendpunkte des aggregierten primären Endpunktes funktionale Selbständigkeit Barthel-Index Rankin-Scale Mini-Mental Test
<p>a: Primäre Zielkriterien sowie Zielkriterien, die den im Berichtsplan spezifizierten Therapiezielen zuzuordnen sind.</p> <p>b: Bei jenen 35 % der Patienten, die vor Studienbeginn bereits ein Antihypertensivum einnahmen, wurde eine 4wöchige „Run-in“-Phase beschrieben, in der die antihypertensive Therapie abgesetzt wurde.</p> <p>c: Die Gesamtstudie sollte die Überlegenheit einer medikamentösen blutdrucksenkenden Behandlung versus Placebo nachweisen. Diese Hypothese kann daher für den Subgruppenvergleich Verum Verum nicht herangezogen werden.</p> <p>d: Bei Patienten, bei denen eine Prämedikation mit einem höher dosierten Beta-Blocker oder zentralwirksamen Antihypertensivum bestand, wurde diese langsam ausgeschlichen.</p> <p>e: Nichtschwarze: Kaukasier, Asiaten, gebürtige Amerikaner.</p> <p>f: Laut Protokollpublikation war auch die Erhebung der Lebensqualität geplant. Diese wurde aber bei den Ergebnissen nicht berichtet.</p> <p>g: Doppelblind in den ersten 6 Monaten, danach offen.</p> <p>h: Eine Subgruppe wurde nach 2 Jahren neu randomisiert und weitere 2 Jahre behandelt (Endpunkt: Differenz der Karotiswanddicken).</p> <p>j: Ursprünglich war eine Beobachtungszeit von 3 Jahren je Teilnehmer geplant, das Protokoll wurde aber später dahingehend abgeändert, dass Patienten freiwillig bis zum Ende der Studie teilnehmen konnten (das waren maximal 5 Jahre).</p>						

(Fortsetzung)

Tabelle 3 (Fortsetzung): Übersicht über die eingeschlossenen Studien

- k: Die 254 ursprünglich ebenfalls randomisierten Patienten aus den später ausgeschlossenen 10 Zentren sind hier nicht berücksichtigt.
- l: Diabetes bezogenes Ereignis (plötzlicher Tod, Tod durch Hyper- oder Hypoglykämie, tödl. und nicht tödl. Myokardinfarkt, Angina Pectoris, Herzinsuffizienz, Insult, Nierenversagen, Amputation mindestens 1 Zehe, Glaskörperblutung, Laserkoagulation, Erblindung eines Auges oder Kataraktentfernung).
- m: Diabetes bezogener Tod (Tod durch Myokardinfarkt, plötzlicher Tod, Insult, periphere Gefäßerkrankung, Nierenerkrankung oder Hyper- bzw. Hypoglykämie).
- n: ESRD steht für „endstage renal disease“ und meint dialyse- oder transplantationspflichtige Nierenerkrankungen.
- o: Lt. Publikation [39] wurden insgesamt nur 2259 Patienten randomisiert.
- p: Nichtschwarze: Kaukasier, Asiaten, Lateinamerikaner und Patienten mit anderer Zugehörigkeit.
- q: Enalapril oder Imidapril oder Lisinopril.
- r: 1. Herztod, plötzlicher Tod, 2. Myokardinfarkt (erstmalig, wiederkehrend mit klinischen Symptomen und Q Zacken und/oder ST-Erhöhungen und erhöhten Herzenzymen, 3. Angina Pectoris mit notwendiger Hospitalisierung, 4. Herzinsuffizienz mit notwendiger Hospitalisierung (NYHA III oder IV) und einer EF < 30 %, 5. schwerwiegende Arrhythmien (ventrikuläre Tachykardien, Kammerflimmern), 6. koronare Interventionen (PTCA, CABG, Stent).
- s: Plötzlicher Herztod, tödl. Myokardinfarkt, Tod während PTCA oder CABG, Tod im Rahmen einer Herzinsuffizienz, Tod im Zusammenhang mit einem kürzlich stattgefundenen Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz mit Notwendigkeit einer stationären Aufnahme, nicht tödl. Myokardinfarkt, Notfallmaßnahmen zur Verhinderung eines Myokardinfarktes.
- t: Keine Ergebnisse in der Hauptpublikation, obwohl dieser Endpunkt im Design-Paper prädefiniert war.

[Am] Amlodipin, [At] Atenolol, [Ca] Captopril, [Ch] Chlorthalidon, [En] Enalapril, [Is] Isradipin, [La] Lacidipin, [Li] Lisinopril, [Lo] Losartan, [Me] Metoprolol, [Ni] Nisoldipin, [Ra] Ramipiril

AH: Antihypertensiva. BD: Blutdruck. BMI: Body-Mass-Index. CABG: koronare Bypass-Operation. DBD: diastolischer Blutdruck. EF: Ejektionsfraktion. ESRD: dialyse- oder transplantationspflichtige Nierenerkrankungen.. ICH: intrazerebrale Blutung. k. A.: keine Angaben. KHK: koronare Herzkrankheit. PTCA: Perkutane Transluminale Koronar-Angioplastie. PROBE: prospective randomized open-label with blinding of endpoint. RCT: randomisierte kontrollierte Studie. PRIND: prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit. SBD: systolischer Blutdruck. tödl.: tödlich. TIA: transitorische ischämische Attacke.

Tabelle 4: Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten der eingeschlossenen Studien

Studie	Hypertoniekriterien für Ein- oder Ausschluss	wesentliche Ein-/Ausschlusskriterien
<b>Diuretika vs. Beta-Blocker</b>		
HAPHY, 1987	E: DBD: 100–130 mm Hg A: Maligne oder sekundäre Hypertonie	E: Männer Alter: 40–64 Jahre Absetzen einer zuvor bestehenden antihypertensiven Therapie (4-wöchiges therapiefreies Intervall)  A: Myokardinfarkt, Angina Pectoris oder Schlaganfall Absolute oder relative Kontraindikation für Beta-Blocker (obstruktive Lungenerkrankung) oder Thiaziddiuretika (Diabetes mellitus, Gicht)
MRC, 1995	E: DBD: 90–109 mm Hg und SBD < 200 mm Hg A: Sekundäre Hypertonie Antihypertensive Medikation	E: Alter: 35–64 Jahre  A: Myokardinfarkt und Insult ≤ 3 Monate Bestehende Angina Pectoris Intermittierende Claudicatio Diabetes mellitus Gicht Asthma bronchiale Serum-Kalium ≤ 3,4 mmol/l Serum-Harnsäure ≥ 8,3 mmol/l
<b>Diuretika vs. ACE-Hemmer</b>		
ALLHAT, 2002	E: SBD 140–180 mm Hg oder DBD 90–110 mm Hg unbehandelt oder unter antihypertensiver Therapie für ≤ 2 Monate oder SBD ≤ 160 mm Hg und DBD ≤ 100 mm Hg unter antihypertensiver Therapie für ≥ 2 Monate bei Visite 1 und SBD ≤ 180 mm Hg und DBD ≤ 110 mm Hg bei Visite 2 nach einer gegebenenfalls erfolgten Reduktion einer vorbestehenden Medikation	E: Alter: ≥ 55 Jahre Zusätzliche Risikofaktoren für KHK: a) z. B. Herzinfarkt oder Schlaganfall > 6 Monate, Revaskularisierungsprozedur, dokumentierte arteriosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung b) Diabetes mellitus Typ 2 c) HDL > 35 mg/dl d) Linksventrikuläre Hypertrophie e) Nikotinkonsum  A: Myokardinfarkt oder Schlaganfall ≤ 6 Monate Herzinsuffizienz und/oder Ejektionsfraktion < 35 % Angina Pectoris ≤ 6 Monate Niereninsuffizienz (Kreatinin ≥ 2 mg/dl)

(Fortsetzung)

Tabelle 4 (Fortsetzung): Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in den eingeschlossenen Studien

Studie	Hypertonekriterien für Ein- oder Ausschluss	wesentliche Ein-/Ausschlusskriterien
<b>Diuretika vs. Kalziumantagonisten</b>		
ALLHAT, 2002	E: SBD 140–180 mm Hg oder DBD 90–110 mm Hg unbehandelt oder unter antihypertensiver Therapie für $\leq 2$ Monate oder SBD $\leq 160$ mm Hg und DBD $\leq 100$ mm Hg unter antihypertensiver Therapie für $\geq 2$ Monate bei Visite 1 und SBD $\leq 180$ mm Hg und DBD $\leq 110$ mm Hg bei Visite 2 nach einer gegebenenfalls erfolgten Reduktion einer vorbestehenden Medikation	E: Alter: $\geq 55$ Jahre Zusätzlicher Risikofaktor für KHK: a) z. B. Herzinfarkt oder Schlaganfall $> 6$ Monate, Revaskularisierungsprozedur, dokumentierte arteriosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung b) Diabetes mellitus Typ 2 c) HDL $> 35$ mg/dl d) Linksventrikuläre Hypertrophie e) Nikotinkonsum  A: Myokardinfarkt oder Schlaganfall $\leq 6$ Monate Herzinsuffizienz und/oder Ejektionsfraktion $< 35\%$ Angina Pectoris $\leq 6$ Monate Niereninsuffizienz (Kreatinin $\geq 2$ mg/dl)
VHAS, 1997	E: Essentielle Hypertonie mit SBD $\geq 160$ , DBD $\geq 95$ mm Hg (gemessen nach 3-wöchiger Placebo-Run-in-Phase) im Sitzen  A: Sekundäre Hypertonie	E: Alter: 40–65 Jahre  A: (jeweils innerhalb der letzten 6 Monate): Zerebrovaskuläres Ereignis, Myokardinfarkt, instabile Angina, pAVK, Bradykardie, Sick-Sinus-Syndrom, AV-Block II oder III, Herzinsuffizienz (NYHA II–IV) Niereninsuffizienz, Lebererkrankungen, Hyperurikämie, Hypokaliämie Typ-1- und unkontrollierter Typ-2-Diabetes-mellitus
NICS-EH, 1999	E: BD nach 4 Wochen Placebogabe SBD 160–220 mm Hg DBD $< 115$ mm Hg	E: Alter: $\geq 60$ Jahre  A: Zustand nach zerebrovaskulären Erkrankungen Arrhythmien Zustand nach Herzinfarkt, Angina Pectoris Herzinsuffizienz Kardiomyopathien Herzklappenfehler Serum-Kreatinin $\geq 2,0$ mg/dl Leberfunktionsstörungen Retina-Veränderungen Behandlungsbedürftiger Diabetes mellitus
SHELL, 2003	E: Isolierte systolische Hypertonie SBD $\geq 160$ , DBD $\leq 95$ mm Hg (Mittelwert aus 3 Messungen)  A: Sekundäre Hypertonie Maligne Hypertonie	E: Alter: $\geq 60$ Jahre  A: Myokardinfarkt, myokardiale Revaskularisation oder Insult innerhalb der letzten 6 Monate Nierenschaden Leberschaden

(Fortsetzung)

Tabelle 4 (Fortsetzung): Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in den eingeschlossenen Studien

Studie	Hypertonekriterien für Ein- oder Ausschluss	wesentliche Ein-/Ausschlusskriterien
<b>Diuretika vs. Kalziumantagonisten</b>		
MIDAS, 1996	<p>E: DBD 90–115 mm Hg (2x gemessen an 3 konsekutiven Visiten; nach 3–8 Wochen Placebo)</p> <p>A: Sekundäre Hypertonie Maligne oder akzelerierte Hypertonie</p>	<p>E: Alter: <math>\geq 40</math> Jahre IMT 1,3–3,5 mm (mindestens 1 Plaque) ohne Hinweis auf komplizierte Plaques (Einblutung, Mineralisation)</p> <p>A: Insulinpflichtiger Diabetes mellitus Erhöhte Blutglukosekonzentration<sup>a</sup> Insult, TIA, Myokardinfarkt, Angioplastie, CABG innerhalb der letzten 3 Monate Zerebrovaskuläre Erkrankung oder Herzinsuffizienz Instabile oder schlecht kontrollierte Angina Pectoris Zustand nach Carotis-Endarteriektomie Erhöhtes Kreatinin und erhöhte Leberenzyme<sup>a</sup></p>
INSIGHT, 2000	<p>E: SBD <math>\geq 150</math> mm Hg und DBD <math>\geq 95</math> mm Hg oder SBD <math>\geq 160</math> mm Hg</p> <p>A: k. A.</p>	<p>E: Alter: 55–80 Jahre Mindestens einer der folgenden Risikofaktoren: - Hypercholesterinämie - <math>\geq 10</math> Zigaretten - positive Familienanamnese (Myokardinfarkt) - Linksventrikuläre Hypertrophie - Koronare Herzkrankheit - Zeichen der linksventrikulären Belastung - pAVK - Proteinurie - Diabetes mellitus</p> <p>A: Myokardinfarkt (letzte 12 Monate)</p>
<b>Diuretika vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>		
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.		

(Fortsetzung)

Tabelle 4 (Fortsetzung): Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in den eingeschlossenen Studien

Studie	Hypertonekriterien für Ein- oder Ausschluss	wesentliche Ein-/Ausschlusskriterien
<b>Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer</b>		
UKPDS-39, 1998	E: SBD $\geq$ 160 mm Hg und/oder DBD $\geq$ 90 mm Hg oder unter antihypertensiver Therapie: SBD $\geq$ 150 mm Hg und/oder DBD $\geq$ 85 mm Hg.  A: Maligne Hypertonie Notwendigkeit strenger BD-Kontrolle	E: Teilnehmer der UKPDS-39-Blutglukose-Studie <sup>b</sup> Alter: 25–65 Jahre  A: Myokardinfarkt (letzte 12 Monate) Aktuelle Angina oder Herzinsuffizienz Schwere Gefäßerkrankung (mehr als 1 Episode) Retinopathie mit Notwendigkeit einer Laserung S-Kreatinin-Erhöhung $>$ 175 $\mu$ mol/l
AASK, 2002	E: DBD $\geq$ 95 mm Hg (mit und ohne vorbestehende antihypertensive Therapie)  A: Sekundäre Hypertonie Akzelerierte oder maligne Hypertonie innerhalb der letzten 6 Monate	E: Afroamerikaner GFR 20–65ml/min/1,73m <sup>2</sup> 18–70 Jahre  A: Dialyse Diabetes mellitus Typ 1 oder 2 Protein/Kreatinin-Ratio im 24-Stunden-Harn $>$ 2,5 Hinweise aus Klinik oder Biopsie auf eine Nierenerkrankung mit einer anderen Ursache als Hypertonie Hyperkaliämie
<b>Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten</b>		
ELSA, 2002	E: SBD 150–210 mm Hg und DBD 95–115 mm Hg	E: Alter: 45–75 Jahre Nüchtern Cholesterin $\leq$ 320 mg/dl Nüchtern Triglyzeride $\leq$ 300 mg/dl Serumkreatinin $\leq$ 1,7 mg/dl Carotis-Ultraschall mit max. Intima Media Dicke $\leq$ 4 mm  A: Kürzlich stattgefundenen Myokardinfarkt Kürzlich stattgefundenen Insult Insulinabhängiger Diabetes mellitus
<b>Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>		
LIFE, 2002	E: SBD 160–200 mm Hg und/oder DBD 95–115 mm Hg nach 1–2 Wochen Placebo  A: sekundäre Hypertonie SBD $>$ 200 mm Hg oder DBD $>$ 115 mm Hg während der Placebo-Run-in-Phase	E: Alter: 55–80 Jahre EKG-dokumentierte linksventrikuläre Hypertrophie  A: Schlaganfall oder Herzinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate vor Studienbeginn Angina Pectoris, die eine Therapie mit einem Beta-Blocker oder Kalziumantagonisten erfordert Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre Ejektionsfraktion $\leq$ 40 % Hepatische oder renale Dysfunktion

(Fortsetzung)

Tabelle 4 (Fortsetzung): Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in den eingeschlossenen Studien

Studie	Hypertoniekriterien für Ein- oder Ausschluss	wesentliche Ein-/Ausschlusskriterien
<b>ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten</b>		
ALLHAT, 2002	E: SBD 140–180 mm Hg oder DBD 90–110 mm Hg unbehandelt oder unter antihypertensiver Therapie für $\leq 2$ Monate oder SBD $\leq 160$ mm Hg und DBD $\leq 100$ mm Hg unter antihypertensiver Therapie für $\geq 2$ Monate bei Visite 1 und SBD $\leq 180$ mm Hg und DBD $\leq 110$ mm Hg bei Visite 2 nach einer gegebenenfalls erfolgten Reduktion einer vorbestehenden Medikation	E: Alter: $\geq 55$ Jahre Zusätzlicher Risikofaktor für KHK: a) z. B. Herzinfarkt oder Schlaganfall $> 6$ Monate, Revaskularisierungsprozedur, dokumentierte arteriosklerotische kardiovaskuläre Erkrankung b) Diabetes mellitus Typ 2 c) HDL $> 35$ mg/dl d) Linksventrikuläre Hypertrophie e) Nikotinkonsum  A: Myokardinfarkt oder Schlaganfall $\leq 6$ Monate Herzinsuffizienz und/oder Ejektionsfraktion $< 35\%$ Angina Pectoris $\leq 6$ Monate Niereninsuffizienz (Kreatinin $\geq 2$ mg/dl)
ABCD, 1998	E: DBD $\geq 90$ mm Hg nach 7–11 Wochen Placebo  A: k. A.	E: Alter: 40–74 Jahre Diabetes mellitus Typ 2  A: Myokardinfarkt innerhalb der letzten 6 Monate Zerebrovaskuläres Ereignis innerhalb der letzten 6 Monate Instabile Angina Pectoris innerhalb der letzten 6 Monate Koronararterien-Bypass-OP innerhalb der letzten 3 Monate Herzinsuffizienz (NYHA III oder IV) Hämodialyse oder Peritonealdialyse Serumkreatininkonzentration $> 3$ mg/dl
JMIC-B, 2004	E: SBD $\geq 160$ mm Hg oder DBD $\geq 95$ mm Hg und bei Studieneinschluss SBD $\geq 150$ mm Hg und DBD $\geq 90$ mm Hg oder antihypertensive Therapie mit einem den Einschlusskriterien entsprechenden Blutdruck vor Beginn der antihypertensiven Therapie  A: DBD $\geq 120$ mm Hg Sekundäre Hypertonieformen	E: Alter: $< 75$ Jahre Koronare Herzkrankheit: 1.) Stenose $> 75\%$ bei Koronarangiographie innerhalb 1 Jahres vor Studieneintritt oder 2.) in regelmäßiger Frequenz $> 2$ pro Woche auftretende Angina-Pectoris-Anfälle in Kombination mit einer positiven Ergometrie oder einer positiven Myokardszintigraphie  A: Akuter Myokardinfarkt Instabile Angina Pectoris Symptomatische zerebrovaskuläre Erkrankungen Herzinsuffizienz Vorhofflimmern Nierenfunktionsstörung (S-Kreatinin $> 176,8$ $\mu\text{mol/l}$ ) Schwere Leberschäden Unkontrollierter Diabetes mellitus

(Fortsetzung)

Tabelle 4 (Fortsetzung): Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in den eingeschlossenen Studien

Studie	Hypertoniekriterien für Ein- oder Ausschluss	wesentliche Ein-/Ausschlusskriterien
<b>ACE-Hemmer vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>		
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.		
<b>Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>		
VALUE, 2004	<p>E: Bestehende antihypertensive Therapie oder sitzend <math>160 \leq \text{SBD} \leq 210</math> mm Hg und/oder <math>95 \leq \text{DBD} \leq 115</math> mm Hg</p> <p>A: <math>\text{SBD} &gt; 210</math> oder <math>\text{DBD} &gt; 115</math> mm Hg</p>	<p>E: Alter: <math>\geq 50</math> Jahre Mindestens 1 zusätzlicher kardiovaskulärer Risikofaktor (Diabetes mellitus, Nikotin, erhöhtes Cholesterin, LVH, eingeschränkte Nierenfunktion) oder eine kardiovaskuläre Erkrankung</p> <p>A: Nierenarterienstenose, akuter Myokardinfarkt, PTCA, CABG oder zerebrovaskuläres Ereignis innerhalb der letzten 3 Monate, schwere Lebererkrankungen, fortgeschrittene Niereninsuffizienz</p>
MOSES, 2005	E: Behandlungsbedürftige Hypertonie <sup>c</sup>	<p>E: TIA, Insult oder intrakranielle Blutung innerhalb der letzten 24 Monate</p> <p>A: Alter: <math>&gt; 85</math> Jahre (zum Zeitpunkt des zerebrovaskulären Ereignisses) Stenose der Arteria carotis interna <math>&gt; 70\%</math> Höhergradige Herzinsuffizienz NYHA III–IV Hochgradige Aorten- oder Mitralklappenstenose Instabile Angina Pectoris</p>
<p>a: Keine konkreten Angaben zu den tatsächlichen Grenzwerten.</p> <p>b: Patienten mit neu diagnostiziertem Typ 2 Diabetes mit 2x gemessener Nüchtern BG <math>&gt; 6</math> mmol/l. Nach 3-monatiger Diätbehandlung wurden jene Patienten, die weiterhin nüchtern BZ-Werte zwischen 6,1–15 mmol/l hatten und keine diabetischen Symptome aufwiesen, zu einer konventionellen oder intensivierten Blutzuckerkontrollgruppe randomisiert.</p> <p>c: In der Publikation werden keine genauen Grenzwerte für die Definition einer Hypertonie genannt.</p> <p>AV-Block: Atrioventrikulärer Block. BD: Blutdruck. BG: Blutglukose. CABG: Coronary Artery Bypass Graft. DBD: diastolischer Blutdruck. HDL: High Density Lipoprotein. IMT: Intima-Media-Thickness. k. A.: keine Angaben. KHK: koronare Herzkrankheit. LVH: linksventrikuläre Hypertrophie. NYHA: New York Heart Association. pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit. PTCA: perkutane transluminale coronare Angioplastie. SBD: systolischer Blutdruck. TIA: transitorisch ischämische Attacke. UKPDS-39: United Kingdom Prospective Diabetes Study.</p>		



Tabelle 5: Antihypertensive Behandlung in den eingeschlossenen Studien

Studie	Antihypertensive Medikation am Beginn	Gründe für Änderung der blutdrucksenkenden Therapie	Angaben zur Änderung der antihypertensiven Therapie
<b>Diuretika vs. Beta-Blocker</b>			
HAPPY, 1987	Bendroflumethiazid 5 mg/Tag oder Hydrochlorothiazid 50 mg/Tag vs. Atenolol 100 mg/Tag oder Metoprolol 200 mg/Tag (2x100mg oder 1x200mg) oder Propranolol <sup>a</sup> 160 mg/Tag	Blutdruckziel: DBD < 95 mm Hg im Sitzen  Eskalation: 1. Siehe linke Spalte (Bis 1981 war in einem zweiten Behandlungsschritt eine Verdoppelung der initialen Therapie möglich) <sup>b</sup> 2. Hydralazin 75 mg 3. Hydralazin 150 mg 4. Hydralazin 150 mg + Spironolacton 75 mg 5. Hydralazin 150 mg + Spironolacton 150 mg 6. Hydralazin 150 mg + Spironolacton 150 mg + optionales Medikament	[Diuretika vs. Beta-Blocker]  Die nachfolgenden Angaben beziehen sich auf den Zeitpunkt der letzten Visite:  Patienten mit ursprünglich zugewiesener Studienmedikation: Diuretika: 86 % <sup>c</sup> Beta-Blocker: 88 % <sup>c</sup>  Patienten mit zusätzlichen AH: Diuretika: 38 % <sup>c</sup> Beta-Blocker: 32 % <sup>c</sup>  Kein Antihypertensivum: Ungefähr 6 % in jeder Gruppe
MRC, 1985	Bendrofluazid 10 mg/Tag <sup>d</sup> vs. Propranolol bis zu 240 mg /Tag <sup>d</sup>	Blutdruckziel: DBD < 90 mm Hg  Eskalation: 1. Siehe linke Spalte 2. Methyldopa bzw. in der Propranololgruppe zu Studienbeginn Guanethidin <sup>e</sup> 3. Bei DBD > 115 mm Hg und/oder SBD > 210 mm Hg bzw. ab 09/1980: bei DBD > 110 mm Hg und/oder SBD > 200 mm Hg: freie Wahl eines AH	[Bendrofluazid vs. Propranolol]  Patienten mit ursprünglich zugewiesener Studienmedikation nach 5 ½ Jahren: MÄNNER: Bendrofluazid: 57 % Propranolol: 58 % FRAUEN: Bendrofluazid: 67 % Propranolol: 60 %  Zusätzliche pharmakologische, antihypertensive Therapie: MÄNNER: Bendrofluazid: 34 % Propranolol: 25 % FRAUEN: Bendrofluazid: 24 % Propranolol: 19 %

(Fortsetzung)

Tabelle 5 (Fortsetzung): Antihypertensive Behandlung in den eingeschlossenen Studien

Studie	Antihypertensive Medikation am Beginn	Gründe für Änderung der blutdrucksenkenden Therapie	Angaben zur Änderung der antihypertensiven Therapie
<b>Diuretika vs. ACE-Hemmer</b>			
ALLHAT, 2002	Chlorthalidon 12,5 mg 1x tgl. vs. Lisinopril 10 mg 1x tgl.	Blutdruckziel: < 140/90 mm Hg  Eskalation: 1. Siehe linke Spalte 2. Dosistitration (Chlorthalidon bis 25 mg; Lisinopril bis 40 mg ) 3. Reserpin 0,05 bis 0,2 mg 1x tgl. oder Clonidin 0,1 bis 0,3 mg 2x tgl. oder Atenolol 25 bis 100 mg 1x tgl. 4. Hydralazin 25 bis 100 mg 2x tgl.  In speziellen Fällen konnten auch vom vorgegebenen Schema abweichende Substanzen gegeben werden, wobei Thiaziddiuretika, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer und Alpha-Blocker nur verwendet werden sollten, wenn eine maximal dosierte Dreierkombination nicht zur ausreichenden Blutdruckkontrolle führte	[Chlorthalidon vs. Lisinopril]  Patienten mit ursprünglich zugewiesener Studienmedikation nach 5 Jahren: Chlorthalidon: 71 % Lisinopril: 61 %  Patienten mit Medikation aus Eskalationsschema 3 oder 4 nach 5 Jahren <sup>f</sup> : Chlorthalidon: 41 % Lisinopril: 43 %  Patienten mit sonstigen AH nach 5 Jahren: Chlorthalidon: 5 % Lisinopril: 13 %  Anzahl der AH im Mittel nach 5 Jahren: Chlorthalidon: 1,8 Lisinopril: 2,0
	<b>Diuretika vs. Kalziumantagonisten</b>		
ALLHAT, 2002	Chlorthalidon 12,5 mg 1x tgl. vs. Amlodipin 2,5 mg 1x tgl.	Blutdruckziel: < 140/90 mm Hg  Eskalation: 1. Siehe linke Spalte 2. Dosistitration (Chlorthalidon bis 25 mg; Amlodipin bis 10 mg) 3. Reserpin 0,05 bis 0,2 mg 1x tgl. oder Clonidin 0,1 bis 0,3 mg 2x tgl. oder Atenolol 25 bis 100 mg 1x tgl. 4. Hydralazin 25 bis 100 mg 2x tgl.  In speziellen Fällen konnten auch vom vorgegebenen Schema abweichende Substanzen gegeben werden, wobei Thiaziddiuretika, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer und Alpha-Blocker nur verwendet werden sollten, wenn eine maximal dosierte Dreierkombination nicht zur ausreichenden Blutdruckkontrolle führte	[Chlorthalidon vs. Amlodipin]  Patienten mit ursprünglich zugewiesener Studienmedikation nach 5 Jahren: Chlorthalidon: 71 % Amlodipin: 72 %  Patienten mit Medikation aus Eskalationsschema 3 oder 4 nach 5 Jahren <sup>f</sup> : Chlorthalidon: 41 % Amlodipin: 40 %  Patienten mit sonstigen AH nach 5 Jahren: Chlorthalidon: 5 % Amlodipin: 8 %  Anzahl der AH im Mittel nach 5 Jahren: Chlorthalidon: 1,8 Amlodipin: 1,9

(Fortsetzung)

Tabelle 5 (Fortsetzung): Antihypertensive Behandlung in den eingeschlossenen Studien

Studie	Antihypertensive Medikation am Beginn	Gründe für Änderung der blutdrucksenkenden Therapie	Angaben zur Änderung der antihypertensiven Therapie
<b>Diuretika vs. Kalziumantagonisten</b>			
VHAS, 1997	Chlorthalidon 25 mg 1x tgl. vs. Verapamil 240 mg (retard) 1x tgl.	Blutdruckziel: DBD $\leq$ 90 mm Hg oder DBD $\leq$ 95, wenn Reduktion > 10 % im Vergleich zu Basisdaten  Eskalation: 1. Siehe linke Spalte 2. Zusätzlich Captopril (25–50 mg/Tag) 3. Freie ärztliche Therapiewahl	[Chlorthalidon vs. Verapamil]  Patienten mit zusätzlicher Einnahme von Captopril (25 oder 50 mg) am Studienende: 26,2 % vs. 22,6 %  Patienten mit freier ärztlicher Blutdrucktherapie: 12,2 % vs. 11,6 %
NICS-EH, 1999	Trichlormethiazid 2 mg 1x tgl. vs. Nicardipin 20 mg (retard) 2x tgl.	Blutdruckziel: k. A.  Dosiserhöhung bis zum Doppelten nach Einschätzung durch den jeweiligen Untersucher. Verbot für weitere BD senkende Medikamente	[Trichlormethiazid vs. Nicardipin]  Bedarf an doppelter Dosis der Studienmedikation nach dem ersten Jahr: 30–41 % (Gesamtpopulation)  Patienten mit zusätzlicher antihypertensiver Therapie <sup>g</sup> während der Studie: 5,7 % vs. 6,4 %
SHELL, 2003	Chlorthalidon 12,5 mg 1x tgl. vs. Lacidipin 4 mg 1x tgl.	Blutdruckziel: Reduktion des SBD auf < 160 mm Hg oder um mindestens 20 mm Hg  Eskalation: 1. Siehe linke Spalte 2. Dosiserhöhung (25 mg Chlorthalidon bzw. 6 mg Lacidipin, jeweils 1x tgl.) 3. Reduktion auf Anfangsdosis und zusätzlich Fosisopril 10 mg 1x tgl. oder ein anderer ACE- Hemmer	[Chlorthalidon vs. Lacidipin]  Patienten mit ursprünglich zugewiesener Medikation am Studienende: 75,5 % vs. 79,5 %  Patienten mit niedrigdosierter Monotherapie über die Studiendauer: 47 % vs. 72 %  Patienten mit höherdosierter Monotherapie über die Studiendauer: 25 % vs. 12,8 %

(Fortsetzung)

Tabelle 5 (Fortsetzung): Antihypertensive Behandlung in den eingeschlossenen Studien

Studie	Antihypertensive Medikation am Beginn	Gründe für Änderung der blutdrucksenkenden Therapie	Angaben zur Änderung der antihypertensiven Therapie
<b>Diuretika vs. Kalziumantagonisten</b>			
MIDAS, 1996	Hydrochlorothiazid 12,5-25 mg 2x tgl. vs. Isradipin 2,5-5 mg 2x tgl.	Blutdruckziel: Reduktion des DBD um mindestens 10 mm Hg und auf < 90 mm Hg (bzw. < 95 mm Hg bei Patienten mit einem Ausgangs-DBD von 105–115 mm Hg)  Eskalation: 1. Titration der Studienmedikation bis zur max. Dosis (siehe linke Spalte) 2. Nach 4 Monaten bei Bedarf zusätzlich Enalapril beginnend mit 2,5 mg 2x tgl. und Dosissteigerung um je 2,5 mg bis max. 10 mg 2x tgl.	[Hydrochlorothiazid vs. Isradipin]  Patienten auf Monotherapie am Studienende mit der ursprünglich zugewiesenen Medikation: 54,2 % vs. 55,5 %  Patienten mit Enalapril-Medikation bei der letzten Visite: 27,5 % vs. 24,7 %  Patienten ohne die zugewiesene Studienmedikation bei der letzten Visite: 18,3 % vs. 19,8 %
INSIGHT, 2000	Hydrochlorothiazid 25 mg 1x tgl. + Amilorid 2,5 mg 1x tgl. vs. Nifedipin 30 mg 1x tgl.	Blutdruckziel: Reduktion des SBD/DBD um mindestens 20/10 mm Hg oder BD ≤ 140/90 mm Hg  Eskalation: 1. Siehe linke Spalte 2. Dosisverdoppelung der Prüfmedikation (frühestens 2 Wochen nach Randomisierung) 3. Addition von tgl. 25 mg Atenolol oder bei Kontraindikation 5 mg Enalapril, (frühestens 4 Wochen nach Randomisierung) 4. Dosisverdoppelung der Atenolol- respektive Enalaprilmedikation (frühestens 8 Wochen nach Randomisierung) 5. Addition eines beliebigen anderen blutdrucksenkenden Präparates mit Ausnahme eines Kalziumantagonisten und eines Diuretikums (frühestens 12 Wochen nach Randomisierung)	[Hydrochlorothiazid + Amilorid vs. Nifedipin]  Patienten auf Monotherapie am Studienende mit der ursprünglich zugewiesenen Medikation: 72 % <sup>h</sup> vs. 69 % <sup>h</sup>  Patienten mit Atenolol- oder Enalapril-Medikation in der Studie (beide Gruppen gesamt): Atenolol 20 % Enalapril 12 %
<b>Diuretika vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>			
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.			

(Fortsetzung)

Tabelle 5 (Fortsetzung): Antihypertensive Behandlung in den eingeschlossenen Studien

Studie	Antihypertensive Medikation am Beginn	Gründe für Änderung der blutdrucksenkenden Therapie	Angaben zur Änderung der antihypertensiven Therapie
<b>Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer</b>			
UKPDS-39, 1998	Atenolol 50 mg 1x tgl. vs. Captopril 25 mg 2x tgl.	Blutdruckziel: < 150/85 mm Hg  Eskalation nach einem 6-Stufen-Schema: 1. Siehe linke Spalte 2. Dosisverdoppelung 3. Zusätzlich Furosemid 20 mg 1x tgl. (max. 40 mg 2x tgl.) 4. Zusätzlich Nifedipin 10 mg 2x tgl. (max. 40 mg 2x tgl.) 5. Zusätzlich Methyldopa 250 mg 2x tgl. (max. 500 mg 2x tgl.) 6. Prazosin 1 mg 3x tgl. (max. 5 mg 3x tgl.)	[Atenolol vs. Captopril]  Patienten mit ursprünglich zugewiesener Studienmedikation bei der letzten Visite: 65 % vs. 78 % (p < 0.0001)  Einnahmezeit der zugewiesenen Studienmedikation über den gesamten Studienzeitraum: 74 % vs. 80 %
	AASK, 2002	Metoprolol 50 mg täglich vs. Ramipril 2,5 mg täglich	Blutdruckziel intensiviert behandelte Gruppe: ≤ 92 mm Hg mittlerer arterieller Druck Blutdruckziel moderat behandelte Gruppe: 102–107 mm Hg mittlerer arterieller Druck  Eskalation nach einem 6-Stufen-Schema: 1. Siehe linke Spalte 2. Aufdosierung: Metoprolol bis 200 mg/Tag, Ramipril bis 10 mg/Tag 3. Zusätzlich Furosemid 4. Zusätzlich Doxazosin 5. Zusätzlich Clonidin 6. Zusätzlich Hydralazin oder Minoxidil

(Fortsetzung)

Tabelle 5 (Fortsetzung): Antihypertensive Behandlung in den eingeschlossenen Studien

Studie	Antihypertensive Medikation am Beginn	Gründe für Änderung der blutdrucksenkenden Therapie	Angaben zur Änderung der antihypertensiven Therapie
<b>Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten</b>			
ELSA, 2002	Atenolol 50 mg 1 x tgl. vs. Lacidipin 4 mg 1x tgl.	Blutdruckziel: DBD < 95 mm Hg mit einer Reduktion von mindestens 5 mm Hg	[Atenolol vs. Lacidipin] <sup>j</sup>
		Eskalation: 1. Siehe linke Spalte 2. (Monat 1) Dosis titration: Atenolol bis 100 mg Lacidipin bis 6 mg 3. (Monat 3) Hydrochlorothiazid 12,5 mg 4. (Monat 6) Hydrochlorothiazid 25 mg  Therapieerweiterung mit Hydrochlorothiazid erfolgte nicht verblindet	Patienten mit ursprünglich zugewiesener Studienmedikation und Startdosis bei der letzten Visite: 50 % vs. 47 %  Patienten mit ursprünglich zugewiesener Studienmedikation und Dosissteigerung bei der letzten Visite: 12 % vs. 11 %  Patienten mit zusätzlicher Hydrochlorothiazidgabe bei der letzten Visite: 36 % vs. 32 %  Patienten, die abweichend vom Studienprotokoll bei der letzten Visite andere Antihypertensiva einnahmen: 1 % vs. 1 %
<b>Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>			
LIFE, 2002	Atenolol 50 mg 1 x tgl. vs. Losartan 50 mg 1 x tgl.	Blutdruckziel: < 140/90 mm Hg	[Atenolol vs. Losartan]
		Eskalation: 1. Siehe linke Spalte 2. Nach 2 Monaten, wenn SBD ≥ 140 mm Hg oder DBP ≥ 90 mm Hg: zusätzlich Hydrochlorothiazid 12,5 mg 3. Nach 4 Monaten, wenn SBD ≥ 140 mm Hg oder DBD ≥ 90 mm Hg: Verdoppelung der Prüfsubstanzdosis 4. Nach 6 Monaten, wenn SBD ≥ 160 mm Hg oder DBP ≥ 95 mm Hg zwingend, ansonsten wenn SBP ≥ 140 mm Hg oder DBD ≥ 90 mm Hg empfohlen: sonstige Antihypertensiva open-label (außer ACE-Hemmer, AT-II-Antagonisten oder Beta-Blocker), auch Dosiserhöhung Hydrochlorothiazid möglich	Patienten mit ursprünglich zugewiesener Studienmedikation bei der letzten Visite: 73 % vs. 77 % <sup>c</sup>  Patienten mit ursprünglich zugewiesener Studienmedikation für 80 % vs. 84 % des Follow-ups  Es bekommen 43 % vs. 50 % der Teilnehmer die doppelte Verum-Dosis.  Patienten mit Hydrochlorothiazid bei der letzten Visite: 38 % vs. 44 % <sup>c</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 5 (Fortsetzung): Antihypertensive Behandlung in den eingeschlossenen Studien

Studie	Antihypertensive Medikation am Beginn	Gründe für Änderung der blutdrucksenkenden Therapie	Angaben zur Änderung der antihypertensiven Therapie
<b>ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten</b>			
ALLHAT, 2002	Lisinopril 10 mg 1x tgl. vs. Amlodipin 2,5 mg 1x tgl.	Blutdruckziel: < 140/90 mm Hg  Eskalation: 1. Siehe linke Spalte 2. Dosistitration (Lisinopril bis 40 mg; Amlodipin bis 10 mg) 3. Reserpin 0,05 bis 0,2 mg 1x tgl. oder Clonidin 0,1 bis 0,3 mg 2x tgl. oder Atenolol 25 bis 100 mg 1x tgl. 4. Hydralazin 25 bis 100 mg 2x tgl.  In speziellen Fällen konnten auch vom vorgegebenen Schema abweichende Substanzen gegeben werden, wobei Thiaziddiuretika, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer und Alpha-Blocker nur verwendet werden sollten, wenn eine maximal dosierte Dreierkombination nicht zur ausreichenden Blutdruckkontrolle führte	[Lisinopril vs. Amlodipin]  Patienten mit ursprünglich zugewiesener Studienmedikation nach 5 Jahren: Lisinopril: 61 % Amlodipin: 72 %  Patienten mit Medikation aus Eskalationsschema 3 oder 4 nach 5 Jahren: Lisinopril: 43 % Amlodipin: 40 %  Patienten mit sonstigen AH nach 5 Jahren: Lisinopril: 13 % Amlodipin: 8 %  Anzahl der AH im Mittel nach 5 Jahren: Lisinopril: 2,0 Amlodipin: 1,9
	ABCD, 1998	Enalapril 5 mg täglich vs. Nisoldipin 10 mg täglich	Zielblutdruck in Gruppe mit moderater Therapie: DBD 80–89 mm Hg Zielblutdruck in Gruppe mit intensiver Therapie: DBD 75 mm Hg  Therapie-Eskalationsschema: 1. Stufe: siehe linke Spalte 2. Stufe: Aufdosierung von Nisoldipin 20, 40, 60 mg/bzw. Enalapril 10, 20, 40 mg 3. Stufe: Metoprolol 4. Stufe: Hydrochlorothiazid 5. Stufe: zusätzliches Antihypertensivum (nicht Kalziumantagonist oder ACE-Hemmer) nach Entscheidung des „medical directors of the study“

(Fortsetzung)

Tabelle 5 (Fortsetzung): Antihypertensive Behandlung in den eingeschlossenen Studien

Studie	Antihypertensive Medikation am Beginn	Gründe für Änderung der blutdrucksenkenden Therapie	Angaben zur Änderung der antihypertensiven Therapie
<b>ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten</b>			
JMIC-B, 2004	ACE-Hemmer <sup>l</sup> vs. Nifedipin 10–20 mg 2 x tgl.	Blutdruckziel: SBD < 150mm Hg/DBD < 90 mm Hg  Eskalation: 1. Siehe linke Spalte 2. Zusätzlich Alpha-Blocker (Doxazosin, Bunazosin, Prazosin) <sup>m</sup>  Bei anginösen Beschwerden Nitrate und /oder Beta-Blocker	[ACE-Hemmer <sup>l</sup> vs. Nifedipin]  Patienten mit Monotherapie zur letzten Visite: 522 (64 %) vs. 571 (69 %) <sup>n</sup>  Patienten mit zus. Antihypertensiva: Alpha-Blocker: 88 (10,7 %) vs. 52 (6,3 %), p = 0,0012  Patienten mit zus. antianginösen Medikamenten: Nitrate: 567 (69,0 %) vs. 587 (70,9 %) Beta-Blocker: 192 (23,4 %) vs. 205 (24,8 %)
<b>ACE-Hemmer vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>			
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.			
<b>Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>			
VALUE, 2004	Amlodipin 5 mg 1x tgl. vs. Valsartan 80 mg 1x tgl.	Blutdruckzielwerte: < 140/90 mm Hg  Eskalation nach 5-Stufen-Schema: 1. Siehe linke Spalte 2. Dosisverdoppelung 3. Zusätzlich tgl. 12,5 mg Hydrochlorothiazid 4. Diuretikum auf 25 mg steigern 5 Weitere Substanzen (kein ARB; CCB und ACE-Hemmer nur bei anderen Indikationen als Hypertonie)	[Amlodipin vs. Valsartan]  am Studienende oder bei primärem Endpunkt oder Insult: Stufe 1: 20,8 % vs. 15,9 % <sup>o</sup> Stufe 2: 14,5 % vs. 11,1 % <sup>o</sup> Stufe 3: 4,3 % vs. 2,1 % Stufe 4: 19,5 % vs. 22,5 % Stufe 5: 16,8 % vs. 23,0 %  Keine Studienmedikation: 23,9 % vs. 25,5 %

(Fortsetzung)



Tabelle 5 (Fortsetzung): Antihypertensive Behandlung in den eingeschlossenen Studien

Studie	Antihypertensive Medikation am Beginn	Gründe für Änderung der blutdrucksenkenden Therapie	Angaben zur Änderung der antihypertensiven Therapie
<b>Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>			
MOSES, 2005	Nitrendipin 10 mg 1x tgl.	Blutdruckzielwerte: < 140/90 mm Hg	[Nitrendipin vs. Eprosartan]
	vs. Eprosartan 600 mg 1x tgl.	Empfohlene Vorgehensweise <sup>p</sup> : 1. Siehe linke Spalte 2. Dosiserhöhung 3. Zusätzliche Verwendung von Diuretika, Beta-Blockern, Alpha-Blockern oder zentral wirksamen Antihypertensiva in der angegebenen Reihenfolge	Patienten mit Monotherapie während der Studie: 33,1 % vs. 34,4 %  Patienten mit antihypertensiver Kombinationstherapie: 2 Wirkstoffe: 29,7 % vs. 31,4 % 3 Wirkstoffe: 23,5 % vs. 18,6 % > 3 Wirkstoffe: 15,6 % vs. 13,7 %  Verwendete zusätzliche Antihypertensiva: Diuretika: 45,9 % vs. 46,5 % Beta-Blocker: 32,2 % vs. 33,2 % ACE-Hemmer: 21 % vs. 11,3 % ARB: 4,8 % vs. 2,5 % Kalziumantagonisten: 7,5 % vs. 14,4 % Weitere Antihypertensiva: 13 % vs. 14,4 %
<p>a: Propranolol wurde nur in 1 Zentrum bei 46 Patienten verwendet (gesamt 6569 Patienten).</p> <p>b: 23 % der zu Diuretika randomisierten Patienten und 18 % der zu Beta-Blockern randomisierten Patienten erhielten bis 1981 eine doppelte Dosis der initialen Diuretika- bzw. Beta-Blocker-Therapie.</p> <p>c: Berechnet aus den Angaben im Text.</p> <p>d: Lt. Publikation [40] war die Gabe von Bendrofluazid 5 mg 2 x tgl. und eine Anpassung der Propranololdosis auf bis zu 320 mg/Tag möglich.</p> <p>e: Im Verlauf der Studie mit unbekanntem Zeitpunkt wurde auch in der Propranololgruppe Methyldopa verwendet.</p> <p>f: Kein Unterschied in der Verteilung der einzelnen Substanzen zwischen den Therapiegruppen.</p> <p>g: Gemäß Studienprotokoll war die Gabe zusätzlicher Antihypertensiva nicht erlaubt.</p> <p>h: Der Anteil der Patienten mit Monotherapie war nach 3 Jahren (entsprechend dem ursprünglichen Protokoll) deutlich niedriger (63 % in beiden Gruppen) als am Studienende (freiwillige längere Teilnahme).</p> <p>j: Die Angaben beziehen sich auf eine vom Autor definierte ITT-Population, die nicht der Anzahl der randomisierten Patienten entspricht.</p> <p>k: Diskrepanz zwischen dem angegebenen p-Wert in der Hauptpublikation [41] und jenem in Tabelle III einer weiteren Publikation [42]. In der weiteren Publikation ist der p-Wert nicht statistisch signifikant.</p> <p>l: Enalapril 5–10 mg, Imidapril 5–10 mg, Lisinopril 10–20 mg jeweils 1x tgl.</p> <p>m: Lt. Publikation der diabetischen Subgruppe [43] waren auch Beta-Blocker erlaubt.</p> <p>n: Information aus Autorenanfrage.</p> <p>o: Lt. Angaben im Text erhielten zum Studienende statistisch signifikant mehr Patienten der Amlodipingruppe eine Monotherapie.</p>			

(Fortsetzung)

Tabelle 5 (Fortsetzung): Antihypertensive Behandlung in den eingeschlossenen Studien

p: Die Therapie-Eskalation galt lediglich als Empfehlung. ACE-Hemmer, AT-II-Antagonisten und Kalziumkanalblocker sollten vermieden werden. Eine Abweichung von der angegebenen Reihenfolge war prinzipiell zulässig.

ACE-I: ACE-Hemmer. AH: Antihypertensivum. ARB: Angiotensin-II-Antagonist. BD: Blutdruck. CCB: Kalziumantagonist. DBD: diastolischer Blutdruck. ITT: Intention-to-Treat. k. A.: keine Angaben. max.: maximal. n. s.: nicht statistisch signifikant. SBD: systolischer Blutdruck. tgl.: täglich.

Tabelle 6: Basisdaten der eingeschlossenen Studien

Studie, Medikation	N	Alter Jahre (SD) <sup>a</sup>	Frauen % <sup>a</sup>	Gewicht kg <sup>a</sup>	BMI kg/m <sup>2</sup> (SD) <sup>a</sup>	Systolischer BD, mm Hg (SD) <sup>a</sup>	Diastolischer BD, mm Hg (SD) <sup>a</sup>
<b>Diuretika vs. Beta-Blocker</b>							
HAPPHY, 1987							
Diuretika	3272	52 (7)	0	83 (13)	27 (4)	166 (19)	107 (7)
Beta-Blocker	3297	52 (7)	0	84 (13)	27 (4)	166 (19)	107 (7)
MRC, 1985							
Bendrofluazid	4297	51 / 53 <sup>b,c</sup>	48	82 / 70 <sup>b,c</sup>	k. A.	158 / 165 <sup>b,c</sup>	98 / 99 <sup>b,c</sup>
Propranolol	4403	51 / 53 <sup>b,c</sup>	48	81 / 70 <sup>b,c</sup>	k. A.	158 / 165 <sup>b,c</sup>	98 / 99 <sup>b,c</sup>
<b>Diuretika vs. ACE-Hemmer</b>							
ALLHAT, 2002							
Chlorthalidon	15255	67 (8)	47	k. A.	30 (6)	146 (16)	84 (10)
Lisinopril	9054	67 (8)	46	k. A.	30 (6)	146 (16)	84 (10)
<b>Diuretika vs. Kalziumantagonisten</b>							
ALLHAT, 2002							
Chlorthalidon	15255	67 (8)	47	k. A.	30 (6)	146 (16)	84 (10)
Amlodipin	9048	67 (8)	47	k. A.	30 (6)	146 (16)	84 (10)
VHAS, 1997							
Chlorthalidon	707	54 (7)	50	k. A.	27 (4)	169 (11)	102 (5)
Verapamil	707	55 (7)	52	k. A.	27 (4)	169 (10)	102 (5)
NICS-EH, 1999							
Trichlormethiazid	214 <sup>d</sup>	70 (6) <sup>d</sup>	74 <sup>d</sup>	k. A.	24 (3) <sup>d</sup>	173 (11) <sup>d</sup>	93 (10) <sup>d</sup>
Nicardipin	215 <sup>d</sup>	70 (7) <sup>d</sup>	60 <sup>d</sup>	k. A.	23 (3) <sup>d</sup>	172 (13) <sup>d</sup>	94 (10) <sup>d</sup>
SHELL, 2003							
Chlorthalidon	940	72 (8)	62	k. A.	k. A.	178 (10)	87 (6)
Lacidipin	942	72 (8)	60	k. A.	k. A.	178 (10)	87 (6)
MIDAS, 1996							
Hydrochloro- thiazid	441	59 (9)	24	k. A.	28 (4)	149 (16)	96 (5)
Isradipin	442	58 (8)	20	k. A.	28 (4)	151 (17)	97 (5)
INSIGHT, 2000							
Hydrochloro- thiazid + Amilorid	3164	65 (7)	53	k. A.	28 (5)	173 (14)	99 (8)
Nifedipin	3157		54	k. A.			
<b>Diuretika vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>							
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.							
<b>Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer</b>							
UKPDS-39, 1998							
Atenolol	358	56 (8)	43	k. A.	30 (5)	159 (19)	93 (10)
Captopril	400	56 (8)	49	k. A.	30 (6)	159 (20)	94 (10)
AASK, 2002							
Metoprolol	441	55 (10)	39	k. A.	k. A.	150 (24)	95 (14)
Ramipril	436	54 (11)	39	k. A.	k. A.	151 (23)	96 (15)
<b>Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten</b>							
ELSA, 2002							
Atenolol	1157 <sup>e</sup>	56 (8) <sup>e</sup>	45 <sup>e</sup>	k. A.	27 (4) <sup>e</sup>	163 (13) <sup>e</sup>	101 (5) <sup>e</sup>
Lacidipin	1177 <sup>e</sup>	56 (8) <sup>e</sup>	46 <sup>e</sup>	k. A.	27 (4) <sup>e</sup>	164 (12) <sup>e</sup>	101 (5) <sup>e</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Basisdaten der eingeschlossenen Studien

Studie, Medikation	N	Alter Jahre (SD) <sup>a</sup>	Frauen % <sup>a</sup>	Gewicht kg <sup>a</sup>	BMI kg/m <sup>2</sup> (SD) <sup>a</sup>	Systolischer BD, mm Hg (SD) <sup>a</sup>	Diastolischer BD, mm Hg (SD) <sup>a</sup>
<b>Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>							
LIFE, 2002							
Atenolol	4588	67 (7)	54	k. A.	28 (5)	175 (14)	98 (9)
Losartan	4605	67 (7)	54	k. A.	28 (5)	174 (14)	98 (9)
<b>ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten</b>							
ALLHAT, 2002							
Lisinopril	9054	67 (8)	46	k. A.	30 (6)	146 (16)	84 (10)
Amlodipin	9048	67 (8)	47	k. A.	30 (6)	146 (16)	84 (10)
ABCD, 1998							
Enalapril	235	58 (8) <sup>f</sup>	33 <sup>g</sup>	k. A.	32 (6)	156 (17)	98 (7)
Nisoldipin	235	57 (8) <sup>f</sup>	32 <sup>g</sup>	k. A.	31 (6)	155 (19)	98 (7)
JMIC-B, 2004							
ACE-Hemmer	822	64 (9)	30	k. A.	24 (3)	145 (20)	82 (12)
Nifedipin	828	65 (8)	32	k. A.	24 (3)	147 (19)	82 (11)
<b>ACE-Hemmer vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>							
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.							
<b>Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>							
VALUE, 2004							
Amlodipin	7596	67 (8)	43	k. A.	29 (5)	155 (19)	88 (11)
Valsartan	7649	67 (8)	42	k. A.	29 (5)	155 (19)	87 (11)
MOSES, 2005							
Nitrendipin	695 <sup>h</sup>	68 (10) <sup>h</sup>	45 <sup>h</sup>	k. A. <sup>h</sup>	27 (4) <sup>h</sup>	152 (18) <sup>h</sup>	87 (10) <sup>h</sup>
Eprosartan	710 <sup>h</sup>	68 (10) <sup>h</sup>	46 <sup>h</sup>	k. A. <sup>h</sup>	28 (4) <sup>h</sup>	151 (19) <sup>h</sup>	87 (11) <sup>h</sup>
<p>a: Angabe von Mittelwerten und Standardabweichungen bzw. Raten, gerundet.</p> <p>b: Angaben finden sich nur für beide Geschlechter getrennt: (Mittelwert der Männer / Mittelwert der Frauen).</p> <p>c: Keine Angaben zur Varianzmessung.</p> <p>d: Baselineangaben sind nur für 210 Nicardipin- und 204 Trichlormethiazidpatienten angegeben.</p> <p>e: Angaben beziehen sich auf 1012 Atenolol- sowie 1023 Lacidipinpatienten, für die eine Ultraschalluntersuchung zur Baseline und mindestens eine Post-Baseline-Untersuchung vorlag.</p> <p>f: In einer Nebenpublikation zur ABCD-Studie [44] gibt es, verglichen mit den übrigen Publikationen, diskrepante Angaben bzgl. der Baselinecharakteristika, die wahrscheinlich auf Tippfehlern beruhen. Die präsentierten stammen aus der Hauptpublikation [41].</p> <p>g: Errechnet aus Angaben in Tabelle 1, S. 647 [41].</p> <p>h: Baselineangaben sind nur für 671 Nitrendipin- und 681 Eprosartanpatienten angegeben.</p>							
BD: Blutdruck. k. A.: keine Angaben. SD: Standardabweichung.							

### **5.2.2 Studien- und Publikationsqualität**

Insgesamt war die Studien- und Berichtsqualität gut. Einzelheiten hierzu finden sich in Tabelle 7 („Studien und Publikationsqualität“). Die daraus resultierende Bewertung ergab für 1 Studie „keine erkennbaren Mängel“, für 11 Studien „leichte Mängel“ und für 4 Studien „grobe Mängel“.

#### **Bewertung der Studien- und Publikationsqualität**

Bei der Einschätzung der Studien- und Publikationsqualität als grob mangelhaft ist davon auszugehen, dass die Gesamtaussage grundsätzlich in Frage zu stellen wäre, wenn die Mängel behoben würden. Publikationen zur VHAS-Studie wurden als mit groben Mängeln behaftet bewertet, da Angaben zum Randomisierungsprozess sowie zur Zuteilungsverdeckung fehlten. Außerdem wies die Publikation relevante Dateninkonsistenzen auf.

Die SHELL-Studie wurde aufgrund fehlender Angaben zum Randomisierungsprozess, unzureichender Angaben zum Patientenfluss und einer inadäquaten Intention-to-Treat-Analyse (ITT) als grob mangelhaft beurteilt.

Bei der UKPDS-39-Studie stellte der nicht transparent dargestellte Patientenfluss einen groben Mangel dar. Somit war die Adäquatheit der ITT-Analyse schwer einschätzbar.

Die JMIC-B-Studie wurde ebenfalls mit „grobe Mängel“ bewertet, da offenbar über 20 % der Patienten vorzeitig aus der Auswertung fallen. Darüber hinaus ist der Verbleib von weiteren etwa 6 % der Patienten unklar, was aus den Angaben der Kaplan-Meier-Analyse zu entnehmen ist. Somit war die ITT-Strategie anzuzweifeln. Eine Autorenanfrage konnte den Sachverhalt nicht klären.

#### **Weitere relevante Aspekte zur Studien- und Publikationsqualität**

Nachfolgend werden weitere wesentliche Aspekte zur Studien- und Publikationsqualität zusammenfassend dargestellt. Die Art der Randomisierung war bei einem Großteil der Studien ausreichend beschrieben. Jedoch blieb bei 9 der 16 Studien unklar, ob die Zuweisung zu den Behandlungsgruppen verdeckt erfolgte. 10 der 16 Studien hatten ein doppelblindes Design, wobei die VHAS-Studie nur in den ersten 6 Monaten (Studiendauer 2 Jahre) doppelblind durchgeführt wurde. Bei der MRC-Studie waren lediglich die Patienten verblindet, nicht jedoch das Studienpersonal. Die übrigen 5 Studien wurden mit einem offenen Design, aber mit einer verblindeten Endpunktauswertung durchgeführt. Die fehlende Verblindung in den Studien mit offenem Design und verblindeter Endpunkterhebung wurde in diesem Bericht nicht als grober Mangel gewertet. Für 2 offene Studien (HAPPHY, MRC) fanden sich keine Informationen zur Verdeckung der Zuteilung, was im Allgemeinen ein relevanter Mangel ist. Die Strukturgleichheit der Gruppen wurde dennoch aufgrund der ausführlichen und zwischen den Gruppen vergleichbaren Angaben zu den

Patientencharakteristika zu Studienbeginn als gegeben angesehen, sodass die fehlenden Informationen zur Zuteilungsverdeckung nicht zu einer Abwertung der Studien- und Publikationsqualität führten.

Bis auf 2 fanden sich in allen Studien Angaben zur Fallzahlplanung. In der MRC- und der UKPDS-39-Studie wurden die für diesen Bericht relevanten Zielkriterien im Rahmen einer Subgruppenanalyse erhoben. Das Fehlen einer Fallzahlplanung wird damit begründet, dass Fallzahlberechnungen in diesen Studien jeweils nur für die Hauptauswertungen durchgeführt wurden.

In keiner der Studien, in denen mehrere Zielkriterien formuliert wurden, fanden sich Angaben, ob und wie das Problem des multiplen Testens bei Betrachtung mehrerer Zielgrößen gehandhabt wurde (z. B. mittels statistischer  $\alpha$ -Adjustierung).

Angaben zu Studien- und Therapieabbruchern waren in den meisten Studien vorhanden. In fast allen Studien wurde eine ITT-Analyse durchgeführt. In einigen Studien wurden nur jene Patienten in die Analyse eingeschlossen, die die Studienmedikation erhalten hatten oder für die Post-Baseline-Angaben vorhanden waren. Detaillierte Angaben hierzu finden sich in den Fußnoten der Tabelle 7. In der NICS-EH-Studie wurde angegeben, dass alle Auswertungen per Protocol-Analyse durchgeführt wurden. Allerdings schien diese Auswertung einer ITT-Analyse zu entsprechen, denn der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten war sehr gering. Nur für 2 der eingeschlossenen Studien (SHELL und AASK) blieb unklar, wie viele Patienten tatsächlich in den Auswertungen berücksichtigt wurden. In der AASK-Studie wurden in beiden Gruppen jeweils 0 Studienabbrucher angegeben. Allerdings wurden im Text 9 Patienten als lost-to-follow-up beschrieben, die nicht zugeordnet werden konnten [33].

### **Datenkonsistenz innerhalb der Publikationen**

Die Publikationen vieler Studien wiesen Dateninkonsistenzen auf, die in der Regel aber nicht relevant waren (vgl. Tabelle 7).

So gab es bei der HAPPHY-Studie diskrepante Angaben zwischen den Publikationen bezüglich der Anzahl der eingeschlossenen Patienten, die Propranolol erhielten. Nur geringfügige, nicht relevante Inkonsistenzen hinsichtlich der Dosierung der Studienmedikation zwischen den Publikationen traten bei der MRC-Studie auf. In der Publikation zur VHAS-Studie wurden unterschiedliche Angaben zu Alter, Gesamtcholesterin und Blutdruck der Studienteilnehmer gemacht. In der Publikation zur INSIGHT-Studie gab es erhebliche Differenzen zwischen Zahlenangaben in der Tabelle 3 und dem Text hinsichtlich der Patienten, die aufgrund von Nebenwirkungen die Studie abgebrochen haben. Weiter bestanden Diskrepanzen in der Publikation der diabetischen Subgruppe bezüglich des sekundären Endpunkts zwischen Tabelle und Text [45]. Bei der AASK-Studie bestanden

Dateninkonsistenzen zwischen den Publikationen hinsichtlich des Patientenflusses sowie der Baselinedaten. Diskrepanzen zwischen den Publikationen traten bei der ELSA-Studie bezüglich der Anzahl randomisierter Patienten auf. In einer Nebenpublikation zur ABCD-Studie [44] gab es, verglichen mit den übrigen Publikationen, diskrepante Angaben bzgl. der Baselinecharakteristika, die wahrscheinlich auf Tippfehlern beruhten. In den Publikationen zur JMIC-B-Studie bestand eine Inkonsistenz hinsichtlich der zusätzlichen antihypertensiven Therapie sowie der Baselineangaben zur KHK-Anamnese und dem Geschlecht. Des Weiteren waren die Angaben, wie oben beschrieben, zum Patientenfluss und zur Kaplan-Meier-Analyse diskrepant. Die verschiedenen Publikationen der VALUE-Studie wiesen untereinander nur geringfügige, nicht relevante Dateninkonsistenzen zwischen den Publikationen auf, wie z. B. zur Anzahl der teilnehmenden Länder, sodass die Angabe „Datenkonsistenz“ in der Tabelle „Studien- und Publikationsqualität“ positiv beurteilt wurde. In der Publikation zur MOSES-Studie gab es unterschiedliche Angaben zu den Blutdruckwerten am Studienende.

Tabelle 7: Studien- und Publikationsqualität

Studie	Randomisierte Gruppenzuteilung/ Concealment	Verblindung			Fallzahl/ Fallzahl- berechnung	Studienabbrecher/ Therapieabbrecher	ITT- Analyse adäquat	Daten- konsistenz innerhalb der Publikationen	Studien- und Publikations- qualität
		Patienten	Studien- personal	Endpunkt- erhebung					
<b>Diuretika vs. Beta-Blocker</b>									
HAPPHY, 1987	adäquat/ k. A.	nein	nein	ja	20 000 PJ/ adäquat	Diuretika: k. A./8,9 % Beta-Blocker: k. A./7,9 %	ja	nein <sup>a</sup>	leichte Mängel
MRC, 1985	adäquat/ k. A.	ja	nein	ja	Subgruppe <sup>b</sup>	Bendrofluazid: ~ 17,5 %/~ 38 % Propranolol: ~ 19 %/ ~ 41 % <sup>c</sup>	ja	ja <sup>a</sup>	leichte Mängel
<b>Diuretika vs. ACE-Hemmer</b>									
ALLHAT, 2002	adäquat/ adäquat	ja	ja	unklar	40 000 <sup>d</sup> adäquat	Chlorthalidon: 2,7 %/ k. A. <sup>c</sup> Lisinopril: 3,0 %/k. A. <sup>c</sup>	ja	ja	keine Mängel
<b>Diuretika vs. Kalziumantagonisten</b>									
ALLHAT, 2002	adäquat/ adäquat	ja	ja	unklar	40 000 <sup>d</sup> adäquat	Chlorthalidon: 2,7 %/ k. A. <sup>c</sup> Amlodipin: 2,9 %/ k. A. <sup>c</sup>	ja	ja	keine Mängel
VHAS, 1997	k. A./ k. A.	ja (ersten 6 Monate) <sup>e</sup>	ja <sup>c</sup>	teilweise <sup>f</sup>	k. A./ adäquat	Chlorthalidon: k. A./ 22,9 % Verapamil: k. A./21,6 %	ja	nein <sup>a</sup>	grobe Mängel <sup>g</sup>
NICS-EH, 1999	adäquat <sup>h</sup> / k. A. <sup>j</sup>	ja	ja	ja	500/Gruppe <sup>k</sup> / k. A.	Trichlormethiazid: 1,9 %/ k. A. Nicardipin: 5,1 %/k. A.	ja <sup>l</sup>	ja	leichte Mängel

(Fortsetzung)



Tabelle 7 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität

Studie	Randomisierte Gruppenteilung/ Concealment	Patienten	Verblindung Studien- personal	Endpunkt- erhebung	Fallzahl / Fallzahl- berechnung	Studienabbrecher/ Therapieabbrecher	ITT- Analyse adäquat	Daten- konsistenz innerhalb der Publikationen	Studien- und Publikations- qualität
<b>Diuretika vs. Kalziumantagonisten</b>									
SHELL, 2003	unklar/ adäquat <sup>m</sup>	nein <sup>n</sup>	nein <sup>n</sup>	ja	4800 (5 Jahre) <sup>k</sup> / adäquat	Chlorthalidon: k. A./ 11 % Lacidipin: k. A./12,3 %	unklar <sup>o</sup>	ja	grobe Mängel <sup>g</sup>
MIDAS, 1996	adäquat/ k. A.	ja	ja	ja	800 <sup>p</sup> (3 Jahre)/ adäquat	Hydrochlorothiazid: k. A./ 18 % Isradipin k. A./20 %	ja <sup>q</sup>	ja	leichte Mängel
INSIGHT, 2000	adäquat/ k. A. <sup>r</sup>	ja	ja	ja	6592 <sup>s</sup> / adäquat	Hydrochlorothiazid + Amilorid: 33,1 % <sup>t</sup> Nifedipin: 39,9 % <sup>t</sup>	ja <sup>u</sup>	nein <sup>a</sup>	leichte Mängel
<b>Diuretika vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>									
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.									
<b>Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer</b>									
UKPDS-39, 1998	adäquat/ adäquat	nein	nein	ja	k. A./ k. A. <sup>v</sup>	Atenolol: k. A. <sup>w</sup> Captopril: k. A. <sup>w</sup>	unklar <sup>x</sup>	ja	grobe Mängel <sup>g</sup>
AASK, 2002	adäquat/ adäquat	ja	ja	ja <sup>y</sup>	1094 <sup>z</sup> / adäquat	Metoprolol: unklar <sup>aa</sup> / k. A. Ramipril: unklar <sup>aa</sup> /k. A.	unklar <sup>aa</sup>	nein <sup>a</sup>	leichte Mängel

(Fortsetzung)

Tabelle 7 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität

Studie	Randomisierte Gruppenteilung/ Concealment	Patienten	Verblindung Studien- personal	Endpunkt- erhebung	Fallzahl / Fallzahl- berechnung	Studienabbrecher/ Therapieabbrecher	ITT- Analyse adäquat	Daten- konsistenz innerhalb der Publikationen	Studien- und Publikations- qualität
<b>Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten</b>									
ELSA, 2002	adäquat/ k. A.	ja	ja	ja	1884/ nicht adäquat <sup>bb</sup>	Atenolol: k. A./4,2 % Lacidipin: k. A./3,7 %	ja <sup>cc</sup>	nein <sup>a</sup>	leichte Mängel
<b>Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>									
LIFE, 2002	adäquat/ k. A.	ja	ja	ja	8300/ adäquat	Atenolol: 2,0 %/k. A. Losartan: 2,3 %/k. A.	ja	ja	leichte Mängel
<b>ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten</b>									
ALLHAT, 2002	adäquat/ adäquat	ja	ja	unklar	40 000 <sup>d</sup> / adäquat	Lisinopril: 3,0 %/k. A. <sup>c</sup> Amlodipin: 2,9 %/k. A. <sup>c</sup>	ja	ja	keine Mängel
ABCD, 1998	adäquat/ adäquat	ja	ja	ja	500/ adäquat	Enalapril: k. A./55 % Nisoldipin: k. A./60 %	ja	ja <sup>a</sup>	leichte Mängel
JMIC-B, 2004	adäquat/ adäquat	nein	nein	ja	865 pro Arm/ adäquat	ACE-Hemmer: 196/17,4 % Nifedipin: 154/12,9 %	nein	nein <sup>a</sup>	grobe Mängel <sup>e</sup>
<b>ACE-Hemmer vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>									
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.									

(Fortsetzung)

Tabelle 7 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität

Studie	Randomisierte Gruppenteilung/ Concealment	Patienten	Verblindung Studien- personal	Endpunkt- erhebung	Fallzahl / Fallzahl- berechnung	Studienabbrecher/ Therapieabbrecher	ITT- Analyse adäquat	Daten- konsistenz innerhalb der Publikationen	Studien- und Publikations- qualität
<b>Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>									
VALUE, 2004	adäquat/ k. A. <sup>dd</sup>	ja	ja	ja	1450/ adäquat	Amlodipin: 0,5 %/1,7 % <sup>ee</sup> Valsartan: 0,7 %/1,6 % <sup>ee</sup>	ja <sup>ff</sup>	ja <sup>a</sup>	leichte Mängel
MOSES, 2005	adäquat/ adäquat <sup>gg</sup>	nein	nein	ja	716 <sup>k</sup> / adäquat	Nitrendipin: 5,5 % <sup>hh</sup> /k. A. Eprosartan: 6,2 % <sup>hh</sup> /k. A.	ja <sup>jj</sup>	nein <sup>a</sup>	leichte Mängel
<p>a: Beschreibung der Dateninkonsistenzen im Text, Abschnitt Studien- und Publikationsqualität.</p> <p>b: Die Fallzahl wurde für die Gesamtstudie (medikamentöse blutdrucksenkende Behandlung versus Placebo) kalkuliert. Keine Berechnungen finden sich für den Verum-Verum-Vergleich.</p> <p>c: Keine kumulativen Angaben für die gesamte Studiendauer.</p> <p>d: Die Gruppengröße aus der Fallzahlberechnung umfasst auch die Doxazosin-Gruppe. Für alle Vergleichsgruppen wurden die Vorgaben der Fallzahl aus der Fallzahlberechnung erfüllt.</p> <p>e: Das Studiendesign war in den ersten 6 Monaten doppelblind und danach offen (Studienende nach 2 Jahren).</p> <p>f: Teilweise. Kardiovaskuläre Ereignisse wurden verblindet verifiziert und klassifiziert.</p> <p>g: Begründung für Bewertung der Studien- und Publikationsqualität mit groben Mängeln im Text, siehe Abschnitt Studien- und Publikationsqualität.</p> <p>h: Information aus Autorenanfrage: „permutated block allocation procedure“.</p> <p>j: Es erfolgte eine zufällige Zuordnung durch das Studien Koordinationszentrum.</p> <p>k: Die errechnete Fallzahl wurde in dieser Studie nicht erreicht.</p> <p>l: In der Publikation wird angegeben, dass alle Auswertungen per Protocol-Auswertung durchgeführt wurden, allerdings scheinen diese einer ITT-Analyse zu entsprechen. Der Anteil der in der Analyse nicht berücksichtigten Patienten war sehr gering.</p> <p>m: Es wird angegeben, dass eine zentrale Randomisierung stattfand.</p> <p>n: In 12 zusätzlichen Zentren erfolgte die Durchführung während des ersten Jahres doppelblind.</p> <p>o: Es ist unklar, wieviele Patienten tatsächlich in den Auswertungen berücksichtigt wurden.</p> <p>p: Es bleibt unklar, ob die Fallzahl der ursprünglichen Powerberechnung 800 oder 920 betrug.</p>									

(Fortsetzung)

Tabelle 7 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität

<p>q: Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben (3,5 % in der Nitrendipin- und 4,1 % in der Eprosartangruppe), wurden in die Analysen nicht eingeschlossen.</p> <p>r: Information aus Autorenanfrage: „individual packs“.</p> <p>s: Da man ursprünglich in der Fallzahlberechnung von einem höheren Durchschnittsalter ausging, wurden im Laufe der Studie 386 zusätzliche Probanden aus skandinavischen Studienzentren eingeschlossen.</p> <p>t: Angaben beziehen sich auf die Teilnehmer aus den nicht ausgeschlossenen Studienzentren und auf die eingeschlossenen Abbrecher und Patienten, die lost-to-follow-up waren.</p> <p>u: Die Patienten der 10 ausgeschlossenen Zentren sind in der ITT-Analyse nicht berücksichtigt.</p> <p>v: Angaben zur Power finden sich nur zur intensivierten versus weniger intensivierten Blutdrucktherapie.</p> <p>w: Angaben zur Anzahl der Studienabbrecher fanden sich nur für den gesamten Hypertoniearm (der intensiviert und weniger intensiviert behandelten Gruppen).</p> <p>x: Eine ITT-Analyse wurde für die primären Analysen durchgeführt. In die BD-Analysen wurden nur jene Patienten eingeschlossen, für die Follow-up-Daten über 9 Jahre vorhanden waren.</p> <p>y: Teilweise verblindete Endpunkterhebung (Verblindung der kardiovaskulären Ereignisse).</p> <p>z: Die Anzahl der einzuschließenden Patienten lt. Fallzahlberechnung wurde nicht erreicht. Allerdings war die tatsächliche mediane Studiendauer von 4,1 Jahren länger als das ursprünglich geplante Follow-up von 3 Jahren.</p> <p>aa: Es werden in beiden Gruppen (und auch in der nicht relevanten 3. Gruppe, behandelt mit Amlodipin) keine Abbrecher angegeben, allerdings werden im Text 9 Patienten als lost-to-follow-up beschrieben, die nicht zugeordnet werden können. Es bleibt auch unklar, wie viele Patienten in die jeweiligen Analysen einbezogen wurden.</p> <p>bb: Weder Fallzahl noch Berechnung stimmt mit dem Studienprotokoll überein. Außerdem werden in der Publikation Zanchetti et al. [39] andere Angaben zur Fallzahl gemacht.</p> <p>cc: In jeder Gruppe gehören jeweils 13 % nicht der ITT-Population an. Gemäß der Definition in der Studie wurden nur Patienten ausgewertet, bei denen ein Post-Baseline-Ultraschall durchgeführt wurde. Durch das verblindete Design liegen keine Anhaltspunkte für eine Verzerrung vor.</p> <p>dd: Die Randomisierungsliste wurde zentral erstellt.</p> <p>ee: Nach Randomisierung wurden 68 Patienten wegen Verstoßes gegen good clinical practice ausgeschlossen. Die Prozentzahlen in der Tabelle beziehen sich auf die verbleibenden 7596 bzw. 7649 Patienten.</p> <p>ff: Der Anteil der nicht in den Analysen berücksichtigten Patienten (68 von 15 313) ist vernachlässigbar klein.</p> <p>gg: Es wird in der Publikation Schrader et al. [32] erwähnt: „the randomization sequence being blocked from previewing“.</p> <p>hh: Errechnet aus Angaben im Text.</p> <p>jj: Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben (3,5 % in der Nitrendipin- und 4,1 % in der Eprosartangruppe), wurden in die Analysen nicht eingeschlossen.</p> <p>A: Atenolol. C: Captopril. ITT: Intention to Treat Analyse. k. A.: keine Angaben. LOCF: last observation carried forward. PJ: Patientenjahre. PPA: Per-Protocol-Analyse.</p>
---

### 5.3 Ergebnisse zu Therapiezielen

Die in Abschnitt 4.1.3 beschriebenen patientenrelevanten Therapieziele ließen sich im Wesentlichen in 7 Oberkategorien zusammenfassen und werden im ersten Teil der Ergebnisdarstellung wie folgt gegliedert:

1. Gesamtmortalität
2. schwere kardiovaskuläre Komplikationen (kardiovaskuläre Erkrankung)  
Gesamtrate der Myokardinfarkte  
Gesamtrate der Insulte  
Gesamtrate der Herzinsuffizienz  
Gesamtrate der kombinierten kardiovaskulären Endpunkte
3. gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität
4. terminale Niereninsuffizienz
5. Krankenhausaufenthalte
6. gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens) und Therapiezufriedenheit
7. sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen
  - a. unerwünschte Ereignisse
  - b. Diabetesmanifestation
  - c. sexuelle Funktionsstörung

Weiteres Therapieziel: Ergebnisse der Änderung des Blutdrucks (mm Hg) im Studienverlauf

Für die jeweilige Ergebnisdarstellung wurde folgende Einteilung vorgenommen:

- Bericht über die Anzahl der vorliegenden Studien für das entsprechend definierte Therapieziel und die Anzahl der möglichen Meta-Analysen
- Ergebnispräsentation der einzelnen Wirkstoffgruppenvergleiche
- Zusammenfassung der Datenlage entsprechend den definierten Therapiezielen

Zur besseren Anschaulichkeit des Nutzens der einzelnen antihypertensiven Wirkstoffgruppen werden in einem weiteren Abschnitt (Abschnitt 5.4) die Ergebnisse zu den Therapiezielen Gesamtmortalität und schwere kardiovaskuläre Endpunkte im Vergleich zu den jeweils übrigen antihypertensiven Wirkstoffgruppen präsentiert. Diese Zusammenfassung beschränkt sich auf die in den Studien regelmäßig berichteten patientenrelevanten Therapieziele. Weitere

Endpunkte, die nur vereinzelt in Publikationen vorkommen, sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht berücksichtigt und werden jeweils in Abschnitt 5.3 „Ergebnisse zu Therapiezielen“ beschrieben.

### 5.3.1 Gesamtmortalität

Wie in Tabelle 8 dargestellt, wurde in allen eingeschlossenen Studien der Nutzen hinsichtlich der Gesamtmortalität berichtet. Eine meta-analytische Zusammenfassung konnte für 5 Wirkstoffgruppenvergleiche durchgeführt werden. Detaillierte Angaben zur Gesamtmortalität finden sich in Tabelle 9.

Tabelle 8: Gesamtmortalität, Überblick zur Studienlage und den erstellten Meta-Analysen

	<b>Diuretika</b>	<b>Beta-Blocker</b>	<b>ACE-Hemmer</b>	<b>Kalzium-antagonisten</b>
<b>Beta-Blocker</b>	<i>HAPPHY</i> <i>MRC</i>			
<b>ACE-Hemmer</b>	<i>ALLHAT</i>	<i>AASK</i> <i>UKPDS-39</i>		
<b>Kalzium-antagonisten</b>	<i>ALLHAT</i> <i>INSIGHT</i> <i>MIDAS</i> <i>NICS-EH</i> <i>SHELL</i> <i>VHAS</i>	<i>ELSA</i>	<i>ABCD</i> <i>ALLHAT</i> <i>JMIC-B</i>	
<b>AT-II-Antagonisten</b>	-	<i>LIFE</i>	-	<i>MOSES</i> <i>VALUE</i>

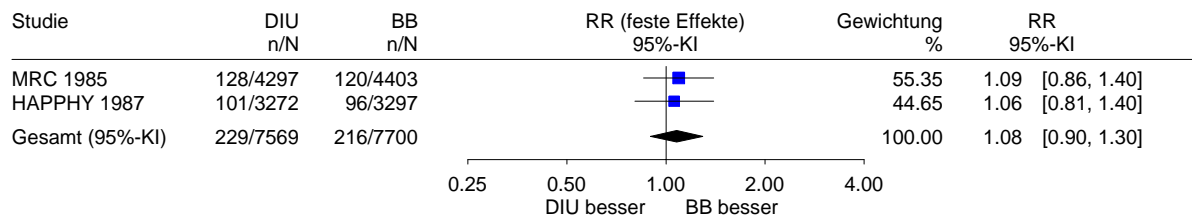
Die Tabelle enthält alle in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien. Studien, die in Meta-Analysen eingegangen sind, sind kursiv gedruckt.

#### Diuretika vs. Beta-Blocker

Die metaanalytische Zusammenfassung der beiden zum Vergleich Diuretika vs. Beta-Blocker vorhandenen Studien zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied hinsichtlich der Gesamtmortalität (Abbildung 2).

In die HAPPHY-Studie wurden ausschließlich Männer eingeschlossen. Es zeigten sich aber bezüglich der Gesamtmortalität keine Unterschiede zur MRC-Studie, die zu gleichen Teilen Männer und Frauen einschloss.

Gesamtmortalität  
 Diuretika versus Beta-Blocker  
 Relatives Risiko (Modell mit festen Effekten -- Mantel-Haenszel)



Heterogenität:  $Q=0.03$ ,  $df=1$  ( $p=0.871$ ),  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=0.81 ( $p=0.420$ )

Abbildung 2: Meta-Analyse Diuretika vs. Beta-Blocker, Gesamtmortalität; Modell mit festen Effekten

DIU: Diuretika, BB: Beta-Blocker, n: Zahl der verstorbenen Patienten, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: Relatives Risiko, 95 %-KI: Konfidenzintervall

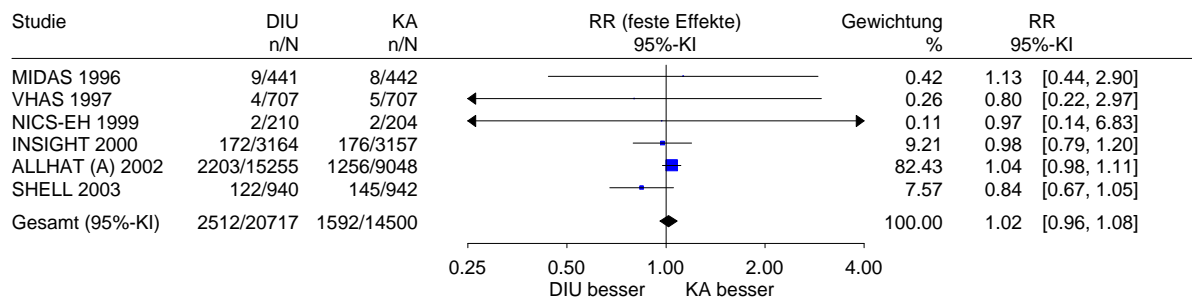
### Diuretika vs. ACE-Hemmer

Für den Vergleich Diuretika vs. ACE-Hemmer-Therapie lag nur die ALLHAT-Studie vor, die hinsichtlich der Gesamtmortalität keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen aufwies (HR: 1,00 [0,93; 1,06];  $p = 0,9$ , vgl. dazu Tabelle 9).

### Diuretika vs. Kalziumantagonisten

Angaben zum Vergleich von Diuretika mit Kalziumantagonisten fanden sich in 6 Studien. Die Meta-Analyse der Ergebnisse aus diesen Studien zeigte keinen statistisch signifikant unterschiedlichen Effekt hinsichtlich der Gesamtmortalität (Abbildung 3). Wie in Abbildung 4 dargestellt, erbrachte die Sensitivitätsanalyse ohne die ALLHAT-Studie ebenfalls kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Gesamtmortalität  
Diuretika versus Kalziumantagonisten  
Relatives Risiko (Modell mit festen Effekten -- Mantel-Haenszel)

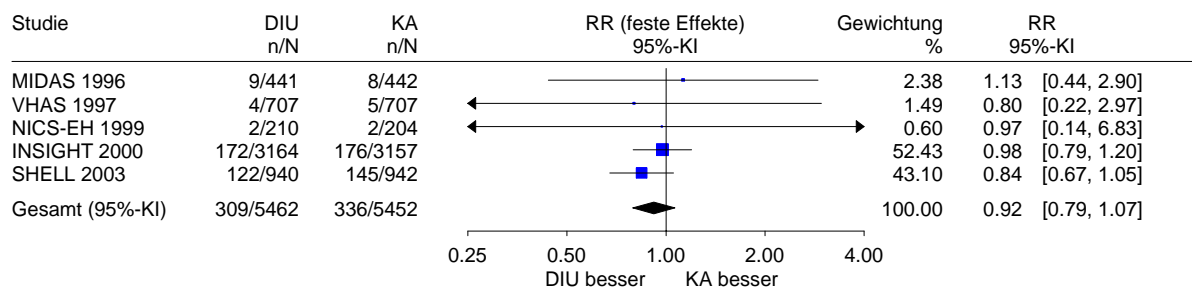


Heterogenität:  $Q=3.52$ ,  $df=5$  ( $p=0.620$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=0.63 ( $p=0.530$ )

Abbildung 3: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Gesamtmortalität; Modell mit festen Effekten

DIU: Diuretika, KA: Kalziumantagonisten, n: Zahl der verstorbenen Patienten, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: Relatives Risiko, 95 %-KI: Konfidenzintervall

Gesamtmortalität  
Diuretika versus Kalziumantagonisten  
Relatives Risiko (Modell mit festen Effekten -- Mantel-Haenszel)



Heterogenität:  $Q=1.12$ ,  $df=4$  ( $p=0.891$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-1.12 ( $p=0.263$ )

Abbildung 4: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne ALLHAT, Gesamtmortalität; Modell mit festen Effekten

DIU: Diuretika, KA: Kalziumantagonisten, n: Zahl der verstorbenen Patienten, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: Relatives Risiko, 95 %-KI: Konfidenzintervall

### Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer

In den beiden für den Vergleich Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer vorliegenden Studien trat kein statistisch signifikanter Unterschied der Gesamtmortalität auf. Die UKPDS-39-Studie



zeigte einen geringen Vorteil für den Beta-Blocker und in der AASK-Studie wurde ein geringer Effekt zugunsten des ACE-Hemmers erreicht. In der Gesamtschau ist kein Vorteil zugunsten einer der beiden Therapien ableitbar (Abbildung 5).

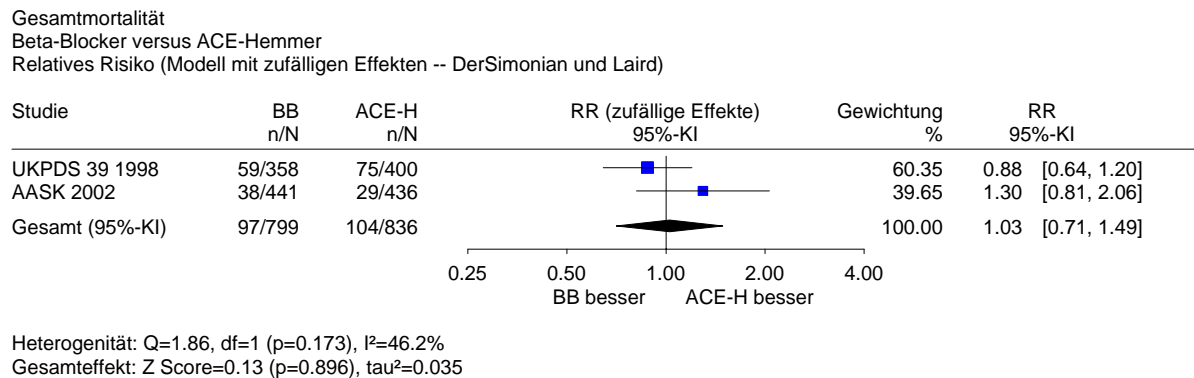


Abbildung 5: Meta-Analyse Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer, Gesamtmortalität; Modell mit zufälligen Effekten

BB: Beta-Blocker, ACE-H: ACE-Hemmer, n: Zahl der Patienten, RR: Relatives Risiko, 95 %-KI: Konfidenzintervall

### Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten

Zu dem Vergleich Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten lag die ELSA-Studie vor. Es wurde kein statistisch signifikant unterschiedlicher Effekt hinsichtlich der Gesamtmortalität zwischen den Gruppen nachgewiesen (Relatives Risiko (RR) (selbst gerechnet): 1,33 [0,65; 2,73] (weitere Angaben dazu vgl. Tabelle 9).

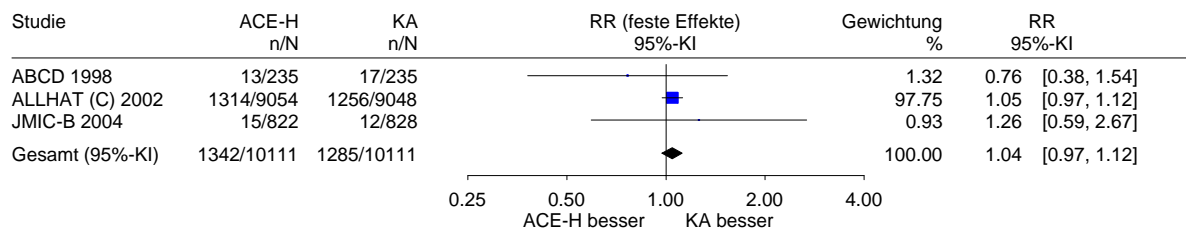
### Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten

Angaben zur Gesamtmortalität für den Vergleich Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten fanden sich bei Patienten mit bekannter linksventrikulärer Hypertrophie (LVH) in der LIFE-Studie. Der Unterschied war nicht statistisch signifikant (HR (unadjustiert): 1,14 [0,99; 1,30];  $p = 0,077$ ; vgl. dazu Tabelle 9).

### ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten

Abbildung 6 zeigt das Ergebnis der Meta-Analyse bezüglich der Gesamtmortalität der 3 zu dem Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten identifizierten Studien. Die Mortalitätsraten der Behandlungsgruppen unterschieden sich nicht statistisch signifikant. Auch in der Sensitivitätsanalyse ohne ALLHAT-Studie blieb dieses Ergebnis unverändert (Abbildung 7).

Gesamtmortalität  
ACE-Hemmer versus Kalziumantagonisten  
Relatives Risiko (Modell mit festen Effekten -- Mantel-Haenszel)

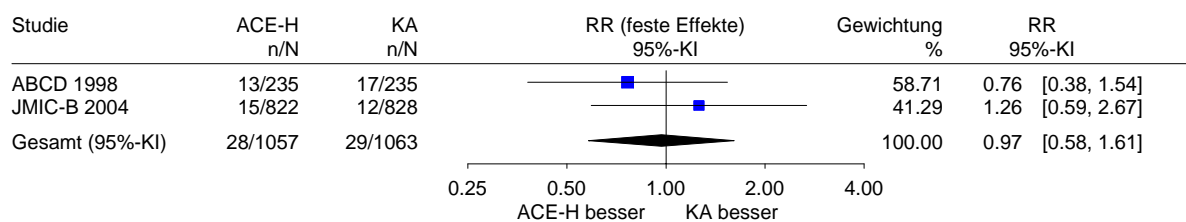


Heterogenität:  $Q=1$ ,  $df=2$  ( $p=0.606$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=1.18 ( $p=0.237$ )

Abbildung 6: Meta-Analyse der ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, Gesamtmortalität; Modell mit festen Effekten

ACE-H: ACE-Hemmer, KA: Kalziumantagonisten, n: Zahl der verstorbenen Patienten, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: Relatives Risiko, 95 %-KI: Konfidenzintervall

Gesamtmortalität  
ACE-Hemmer versus Kalziumantagonisten  
Relatives Risiko (Modell mit festen Effekten -- Mantel-Haenszel)



Heterogenität:  $Q=0.91$ ,  $df=1$  ( $p=0.341$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.12 ( $p=0.903$ )

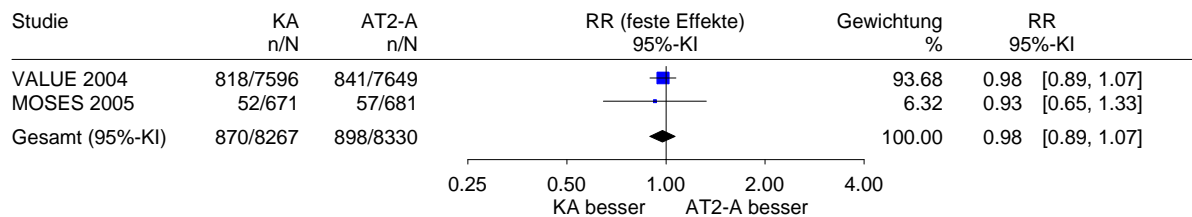
Abbildung 7: Meta-Analyse ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne ALLHAT, Gesamtmortalität; Modell mit festen Effekten

ACE-H: ACE-Hemmer, KA: Kalziumantagonisten, n: Zahl der verstorbenen Patienten, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: Relatives Risiko, 95 %-KI: Konfidenzintervall

### Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten

Die meta-analytische Zusammenfassung der beiden vorliegenden Studien zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Wirkstoffgruppen Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten hinsichtlich der Gesamtmortalität (Abbildung 8).

Gesamtmortalität  
 Kalziumantagonisten versus Angiotensin-II Antagonisten  
 Relatives Risiko (Modell mit festen Effekten -- Mantel-Haenszel)



Heterogenität:  $Q=0.09$ ,  $df=1$  ( $p=0.767$ ),  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=-0.54 ( $p=0.590$ )

Abbildung 8: Meta-Analyse der Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten, Gesamtmortalität; Modell mit festen Effekten

KA: Kalziumantagonisten, AT2-A: Angiotensin-II-Antagonisten, n: Zahl der Patienten, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: Relatives Risiko, 95 %-KI: Konfidenzintervall

### Zusammenfassung der Datenlage, Gesamtmortalität

In der Zusammenschau sämtlicher Vergleichsoptionen zeigte sich für keine Wirkstoffgruppe ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der Gesamtmortalität (Abbildung 9).

**Gesamtmortalität**

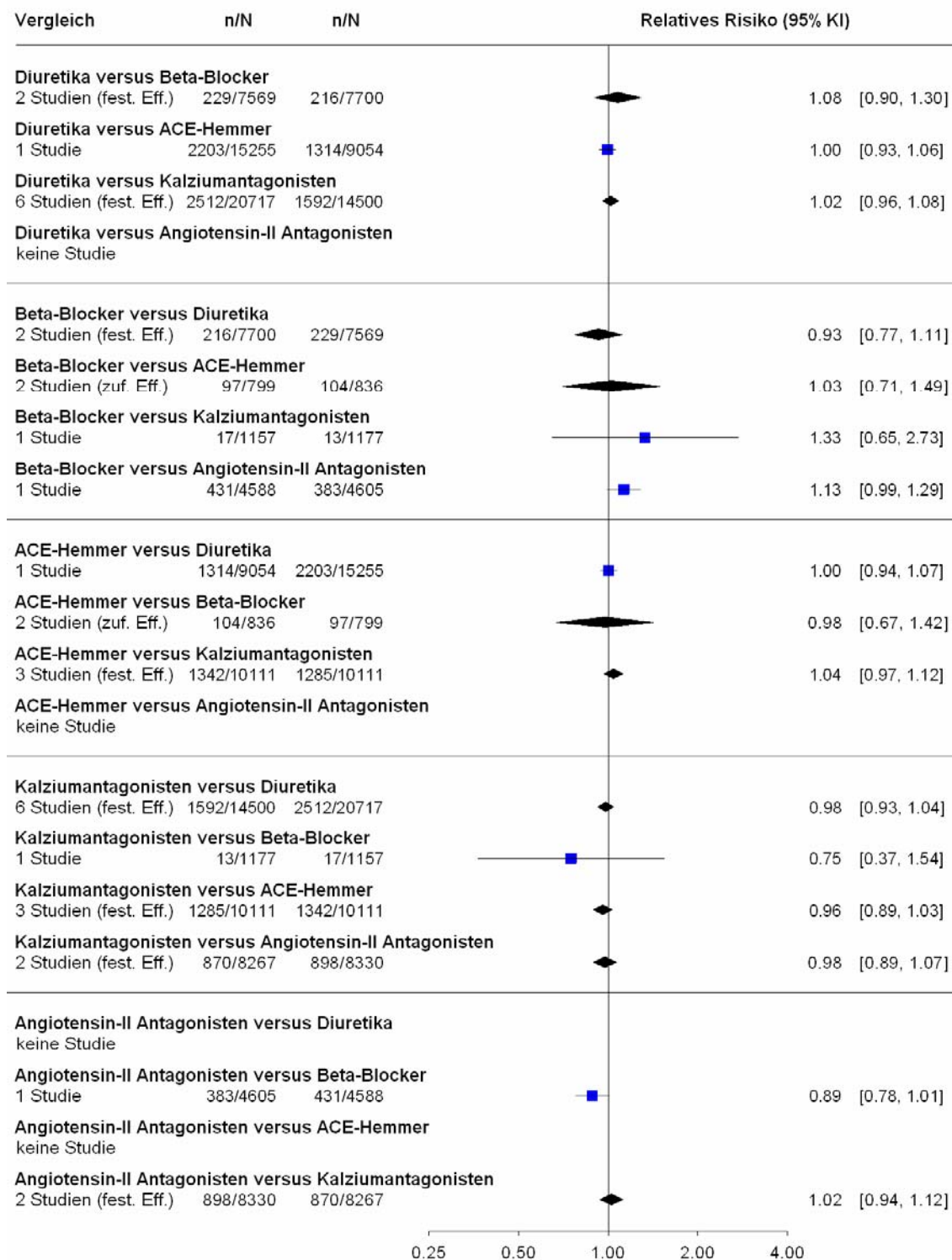


Abbildung 9: Zusammenfassende Darstellung aller vergleichenden Studien (inkl. Meta-Analysen oder Präsentation der Einzelstudien), Gesamtmortalität  
n: Zahl der verstorbenen Patienten, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, fest. Eff.: feste Effekte, zuf. Eff.: zufällige Effekte, 95 % KI: Konfidenzintervall

Tabelle 9: Ereignisse, Gesamtmortalität

Studie	p-Wert	Ereignisse	Gesamtmortalität
Medikation			Patientenjahre
<b>Diuretika vs. Beta-Blocker</b>			
HAPPHY, 1987			
	p	> 0,20	> 0,20
Diuretika <sup>a</sup>		101/3272 (3 %)	8,3/1000 PJ
Beta-Blocker <sup>a</sup>		96/3297 (3 %)	7,7/1000 PJ
MRC, 1985			
	p	k. A.	0,71
Bendrofluazid		128/4297 (3 %)	6,0/1000 PJ
Propranolol		120/4403 (3 %)	5,5/1000 PJ
<b>Diuretika vs. ACE-Hemmer</b>			
ALLHAT, 2002			
	p	k. A.	0,90
Chlorthalidon		2203/15 255 (14 %)	28,8/1000 PJ
Lisinopril		1314/9054 (15 %)	28,7/1000 PJ
<b>Diuretika vs. Kalziumantagonisten</b>			
ALLHAT, 2002			
	p	k. A.	0,20
Chlorthalidon		2203/15 255 (14 %)	28,8/1000 PJ
Amlodipin		1256/9048 (14 %)	28,0/1000 PJ
VHAS, 1997			
	p	n. s. <sup>b</sup>	-
Chlorthalidon		4/707 (1 %)	k. A./1000 PJ
Verapamil		5/707 (1 %)	k. A./1000 PJ
NICS-EH, 1999			
	p	k. A.	-
Trichlormethiazid		2/210 (1 %)	k. A./1000 PJ
Nicardipin		2/204 (1 %)	k. A./1000 PJ
SHELL, 2003			
	p	k. A.	0,09 <sup>c</sup>
Chlorthalidon		122/940 (13 %)	k. A./1000 PJ
Lacidipin		145/942 (15 %)	k. A./1000 PJ
MIDAS, 1996			
	p	k. A.	0,81
Hydrochlorothiazid		9/441 (2 %)	21/1000 PJ
Isradipin		8/442 (2 %)	18/1000 PJ
INSIGHT, 2000			
	p	0,95	-
Co-Amilozide <sup>d</sup>		172/3164 (5 %)	k. A./1000 PJ
Nifedipin		176/3157 (5 %)	k. A./1000 PJ
<b>Diuretika vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>			
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.			

(Fortsetzung)

Tabelle 9 (Fortsetzung): Ereignisse, Gesamtmortalität

Studie	p-Wert	Ereignisse	Gesamtmortalität
Medikation			Patientenjahre
<b>Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer</b>			
UKPDS-39, 1998			
p	k. A.	0,44	
Atenolol	59/358 (16 %)	20,8/1000 PJ	
Captopril	75/400 (19 %)	23,8/1000 PJ	
AASK, 2002			
p	-	n. s. <sup>b</sup>	
Metoprolol	38/441	20/1000 PJ	
Ramipril	29/436	15/1000 PJ	
<b>Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten</b>			
ELSA, 2002			
p	n. s. <sup>b</sup>	n. s. <sup>b</sup>	
Atenolol	17/1157 (1 %)	4,7/1000 PJ	
Lacidipin	13/1177 (1 %)	3,6/1000 PJ	
<b>Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>			
LIFE, 2000			
p	k. A.	0,077 <sup>c</sup>	
Atenolol	431/4588 (9 %)	19,6/1000 PJ	
Captopril	383/4605 (8 %)	17,3/1000 PJ	
<b>ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten</b>			
ALLHAT, 2002			
p	k. A.	k. A.	
Lisinopril	1314/9054 (15 %)	28,7/1000 PJ	
Amlodipin	1256/9048 (14 %)	28,0/1000 PJ	
ABCD, 1998			
p	n. s. <sup>c</sup>	-	
Enalapril	13/235 (6 %)	k. A. /1000 PJ	
Nisoldipin	17/235 (7 %)	k. A. /1000 PJ	
JMIC-B, 2004			
p	k. A.	0,48	
ACE-Hemmer <sup>f</sup>	15/822 (2 %)	8,4/1000 PJ	
Nifedipin	12/828 (1 %)	6,2/1000 PJ	
<b>ACE-Hemmer vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>			
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.			

(Fortsetzung)

Tabelle 9 (Fortsetzung): Ereignisse, Gesamtmortalität

Studie	p-Wert Medikation	Gesamtmortalität	
		Ereignisse	Patientenjahre
<b>Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>			
VALUE, 2004			
	p	k. A.	0,45
	Amlodipin	818/7596 (11 %)	24,8/1000 PJ
	Valsartan	841/7649 (11 %)	25,6/1000 PJ
MOSES, 2005			
	p	n. s. <sup>b</sup>	0,725
	Nitrendipin	52/671 <sup>g</sup> (8 %)	k. A./1000 PJ
	Eprosartan	57/681 <sup>g</sup> (8 %)	k. A./1000 PJ
<p>a: Diuretika waren Bendroflumethiazid oder Hydrochlorothiazid, Beta-Blocker waren Atenolol, Metoprolol oder Propranolol.</p> <p>b: Keine p-Wert-Angabe, jedoch deskriptive Beschreibung im Text, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vorhanden war.</p> <p>c: p-Wert aus Überlebenszeitanalyse.</p> <p>d: Kombinationspräparat aus Hydrochlorothiazid und Amilorid.</p> <p>e: Keine Angaben zum p-Wert. Aus dem angegebenen Konfidenzintervall wird aber klar, dass keine statistische Signifikanz gegeben ist.</p> <p>f: Enalapril, Imidapril, Lisinopril.</p> <p>g: Bei 2 Personen in der Nitrendipin-Gruppe und 1 Person in der Eprosartan-Gruppe ist der Vitalstatus unbekannt. Es ist auch unklar, wie mit diesen Personen in der Auswertung umgegangen wurde.</p> <p>k. A.: keine Angaben. n. s.: nicht statistisch signifikant. PJ: Patientenjahre. vs.: versus.</p>			

### 5.3.2 Schwere kardiovaskuläre Komplikationen (kardiovaskuläre Erkrankungen (CVD))

In der Zusammenschau aller Studien lassen sich unter schweren kardiovaskulären Komplikationen (kardiovaskuläre Erkrankungen) folgende Endpunkte sinnvoll zusammenfassen: Myokardinfarkt, tödlich und nicht tödlich; Insult, tödlich und nicht tödlich; Gesamtrate der Herzinsuffizienz (siehe Anhang F) und ein kombinierter Endpunkt kardiovaskulärer Komplikationen (tödlich und nicht tödlich verlaufende kardiale, tödliche und nicht tödlich verlaufende zerebrale Ereignisse und sonstige tödliche und nicht tödlich verlaufende vaskuläre Ereignisse). Weitere patientenrelevante Therapieziele wie sie zum Teil in den einzelnen Studien individuell zu kombinierten kardiovaskulären Endpunkten zusammengefasst wurden, werden in Anhang G präsentiert.

#### 5.3.2.1 Gesamtrate der Myokardinfarkte

Wie in Tabelle 10 dargestellt, wurde in 14 eingeschlossenen Studien der Nutzen hinsichtlich aller tödlichen und nicht tödlich verlaufenden Myokardinfarkte (Gesamtrate der Myokardinfarkte) berichtet und eine meta-analytische Zusammenfassung konnte für 3 Wirkstoffgruppenvergleiche durchgeführt werden. Detaillierte Angaben zur Gesamtrate der Myokardinfarkte in den einzelnen Studien finden sich in Anhang F.

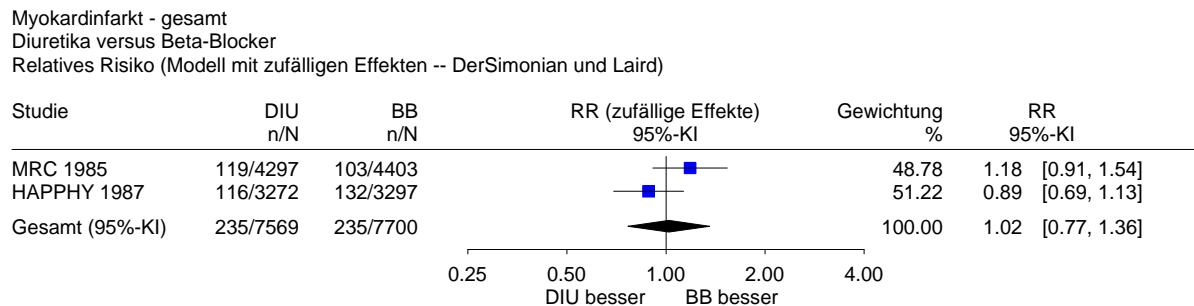
Tabelle 10: Gesamtrate der Myokardinfarkte, Überblick zur Studienlage und den erstellten Meta-Analysen

	<b>Diuretika</b>	<b>Beta-Blocker</b>	<b>ACE-Hemmer</b>	<b>Kalzium-antagonisten</b>
<b>Beta-Blocker</b>	<i>HAPPY</i> <i>MRC</i>			
<b>ACE-Hemmer</b>	ALLHAT	(AASK) UKPDS-39		
<b>Kalzium-antagonisten</b>	<i>ALLHAT</i> <i>INSIGHT</i> <i>MIDAS</i> <i>NICS-EH</i> <i>SHELL</i> <i>VHAS</i>	ELSA	<i>ABCD</i> <i>ALLHAT</i> <i>JMIC-B</i>	
<b>AT-II-Antagonisten</b>	-	LIFE	-	(MOSES) VALUE
Die Tabelle enthält alle in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien. Studien, aus denen keine Daten zur Gesamtrate der Myokardinfarkte vorlagen, wurden in Klammern gesetzt. Studien, die in Meta-Analysen eingegangen sind, sind kursiv gedruckt.				



## Diuretika vs. Beta-Blocker

2 Studien zum Vergleich Diuretika vs. Beta-Blocker beschrieben den Effekt hinsichtlich der Gesamtrate der Myokardinfarkte. Weder die MRC- noch die HAPPHY-Studie zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied. Dieses Ergebnis bestätigte sich auch in der Meta-Analyse (Abbildung 10).



Heterogenität:  $Q=2.54$ ,  $df=1$  ( $p=0.111$ ),  $I^2=60.6\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=0.14$  ( $p=0.890$ ),  $\tau^2=0.026$

Abbildung 10: Meta-Analyse Diuretika vs. Beta-Blocker, Gesamtrate der Myokardinfarkte; Modell mit zufälligen Effekten

DIU: Diuretika, BB: Beta-Blocker, n: Zahl der Patienten mit Myokardinfarkt, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: Relatives Risiko, 95 %-KI: Konfidenzintervall

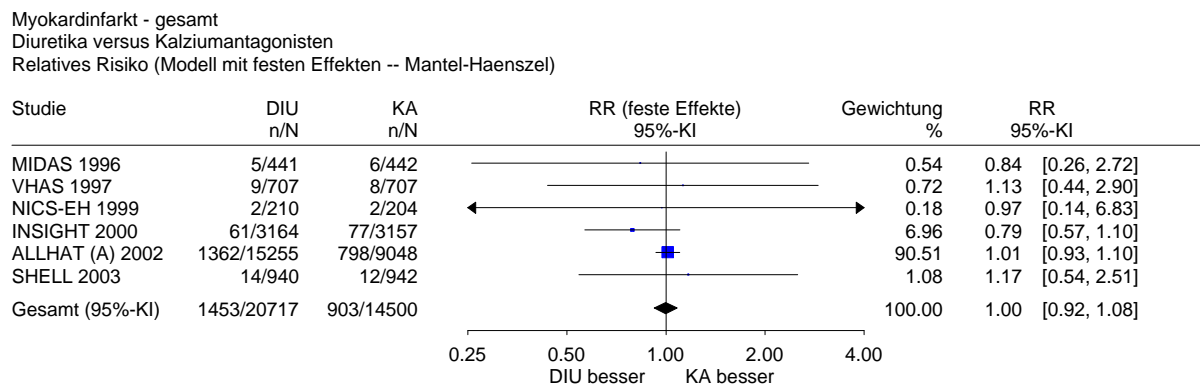
## Diuretika vs. ACE-Hemmer

Die ALLHAT-Studie berichtet als primären Endpunkt tödliche koronare Ereignisse und nicht tödliche Myokardinfarkte. Dies entspricht zwar nicht exakt der von uns gewählten Darstellung der Gesamtrate der Myokardinfarkte. Die Studie wurde jedoch trotzdem der Kategorie Myokardinfarkt zum Vergleich Diuretika vs. ACE-Hemmer zugeordnet, da der Großteil aller tödlichen koronaren Ereignisse durch einen tödlichen Myokardinfarkt bedingt war. Die Ereignisrate zwischen den beiden Behandlungsgruppen unterschied sich nicht statistisch signifikant (HR: 1,01 [0,93; 1,10];  $p = 0,81$ ; Anzahl der Ereignisse siehe Anhang F).

## Diuretika vs. Kalziumantagonisten

Unter Einbezug der ALLHAT-Studie mit dem kombinierten Endpunkt aller koronarer Todesfälle und nicht tödlicher Myokardinfarkte konnten alle 6 vorhandenen Studien zum Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten in der Meta-Analyse berücksichtigt werden (Abbildung 11). Das Ergebnis zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen

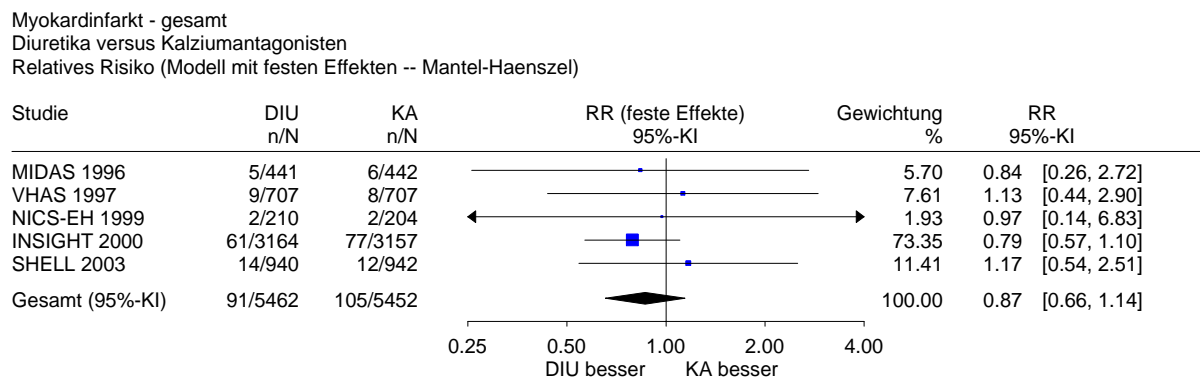
den Behandlungsgruppen. Auch die Sensitivitätsanalyse ohne die ALLHAT-Studie wies dasselbe Ergebnis auf (Abbildung 12).



Heterogenität:  $Q=2.32$ ,  $df=5$  ( $p=0.804$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.04 ( $p=0.968$ )

Abbildung 11: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Gesamtrate der Myokardinfarkte; Modell mit festen Effekten

DIU: Diuretika, KA: Kalziumantagonisten, n: Zahl der Patienten mit Myokardinfarkt, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: Relatives Risiko, 95 %-KI: Konfidenzintervall



Heterogenität:  $Q=1.19$ ,  $df=4$  ( $p=0.880$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-1.02 ( $p=0.307$ )

Abbildung 12: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne ALLHAT, Gesamtrate der Myokardinfarkte; Modell mit festen Effekten

DIU: Diuretika, KA: Kalziumantagonisten, n: Zahl der Patienten mit Myokardinfarkt, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: Relatives Risiko, 95 %-KI: Konfidenzintervall

### **Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer**

Von den 2 vorhandenen Studien zum Vergleich Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer, AASK und UKPDS-39, berichtete lediglich die UKPDS-39 die Gesamtrate der Myokardinfarkte. Das Ergebnis unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen den beiden Behandlungsarmen (HR: 0,83 [0,57; 1,22];  $p = 0,35$ ; Anzahl der Ereignisse siehe Anhang F).

### **Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten**

Zu dem Vergleich Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten liegt die ELSA-Studie vor, in der kein statistisch signifikant unterschiedlicher Effekt zwischen den Behandlungsgruppen für das Auftreten von Myokardinfarkten nachgewiesen werden konnte (HR: 0,96 [0,50; 1,85];  $p = n. s.$  (aus Abbildung 3 abgelesen); Anzahl der Ereignisse siehe Anhang F).

### **Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten**

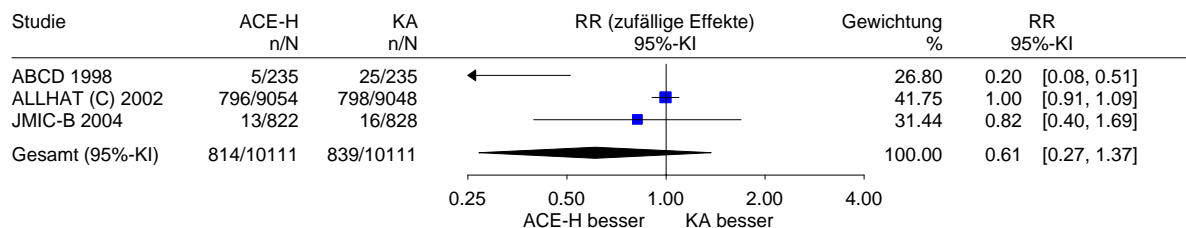
In der LIFE-Studie war bei Patienten mit bekannter LVH das Ereignis für die Gesamtrate der Myokardinfarkte in beiden Gruppen zum Vergleich Beta-Blocker mit Angiotensin-II-Antagonisten mit 4 % vergleichbar (HR: 0,93 [0,76; 1,14]; Anzahl der Ereignisse siehe Anhang F).

### **ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten**

In allen 3 Studien (ABCD, ALLHAT, JMIC-B) fanden sich Angaben zur Gesamtrate der Myokardinfarkte beim Vergleich der ACE-Hemmer mit den Kalziumantagonisten. Die durchgeführte Meta-Analyse ergab bei hoher Heterogenität keinen statistisch signifikanten Vorteil für eine der beiden Behandlungsgruppen (Abbildung 13). Die Heterogenität war durch die ABCD-Studie bedingt. In der Sensitivitätsanalyse ohne diese wird das Ergebnis homogen (Abbildung 14). Die ABCD-Studie unterscheidet sich von den anderen Arbeiten dadurch, dass diese bei Typ-2-Diabetikern durchgeführte kleine Studie primär eine intensiviertere vs. eine moderate Blutdrucksenkung verglich. Im Rahmen eines faktoriellen Designs wurden die Patienten zu einer Behandlung mit einem ACE-Hemmer vs. einem Kalziumantagonisten randomisiert. Die gefundenen Effekte zeigten klinisch relevante Unterschiede, beruhten jedoch auf der Beschreibung sekundärer Endpunkte. Unterschiede in der Begleittherapie und Unterschiede im kardiovaskulären Risiko zu Beginn der Studie ließen eine klare Bewertung des Effekts nicht zu.

Eine weitere Meta-Analyse ohne die Daten der ALLHAT-Studie wurde nicht durchgeführt, da lediglich 2 Studien mit heterogenem Ergebnis zur Verfügung standen: die ABCD-Studie und die JMIC-B-Studie, die keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen aufwies.

Myokardinfarkt - gesamt  
ACE-Hemmer versus Kalziumantagonisten  
Relatives Risiko (Modell mit zufälligen Effekten -- DerSimonian und Laird)

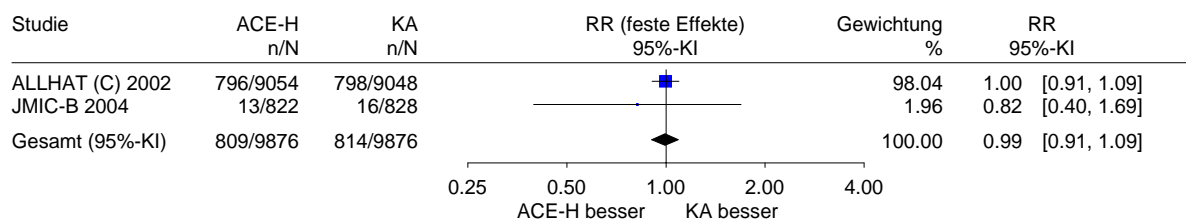


Heterogenität:  $Q=11.31$ ,  $df=2$  ( $p=0.004$ ),  $I^2=82.3\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-1.2 ( $p=0.231$ ),  $\tau^2=0.409$

Abbildung 13: Meta-Analyse ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, Gesamtrate der Myokardinfarkte; Modell mit zufälligen Effekten

ACE-H: ACE-Hemmer, KA: Kalziumantagonisten, n: Zahl der Patienten mit Myokardinfarkt, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: Relatives Risiko, 95 %-KI: Konfidenzintervall

Myokardinfarkt - gesamt  
ACE-Hemmer versus Kalziumantagonisten  
Relatives Risiko (Modell mit festen Effekten -- Mantel-Haenszel)



Heterogenität:  $Q=0.28$ ,  $df=1$  ( $p=0.597$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.14 ( $p=0.888$ )

Abbildung 14: Meta-Analyse ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne ABCD, Gesamtrate der Myokardinfarkte; Modell mit festen Effekten

ACE-H: ACE-Hemmer, KA: Kalziumantagonisten, n: Zahl der Patienten mit Myokardinfarkt, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: Relatives Risiko, 95 %-KI: Konfidenzintervall

### Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten

Von den 2 in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien zum Vergleich von Kalziumantagonisten und Angiotensin-II-Antagonisten, VALUE und MOSES, berichtete lediglich die VALUE-Studie über die Gesamtrate der Myokardinfarkte. Die Ereignisrate war

in der Amlodipingruppe statistisch signifikant niedriger als in der Valsartangruppe (HR für Valsartan: 0,84; 95 %-KI [0,72; 0,98];  $p = 0,02$ ; Anzahl der Ereignisse siehe Anhang F).

### **Zusammenfassung der Datenlage, Gesamtrate der Myokardinfarkte**

Hinsichtlich des Auftretens von tödlich und nicht tödlich verlaufenden Myokardinfarkten zeigte sich lediglich für Amlodipin in der Wirkstoffgruppe der Kalziumantagonisten im Vergleich zu Angiotensin-II-Antagonisten ein statistisch signifikanter Vorteil. Alle übrigen Wirkstoffvergleiche unterschieden sich nicht statistisch signifikant zwischen den Gruppen (siehe Abbildung 15).

**Myokardinfarkt - gesamt**

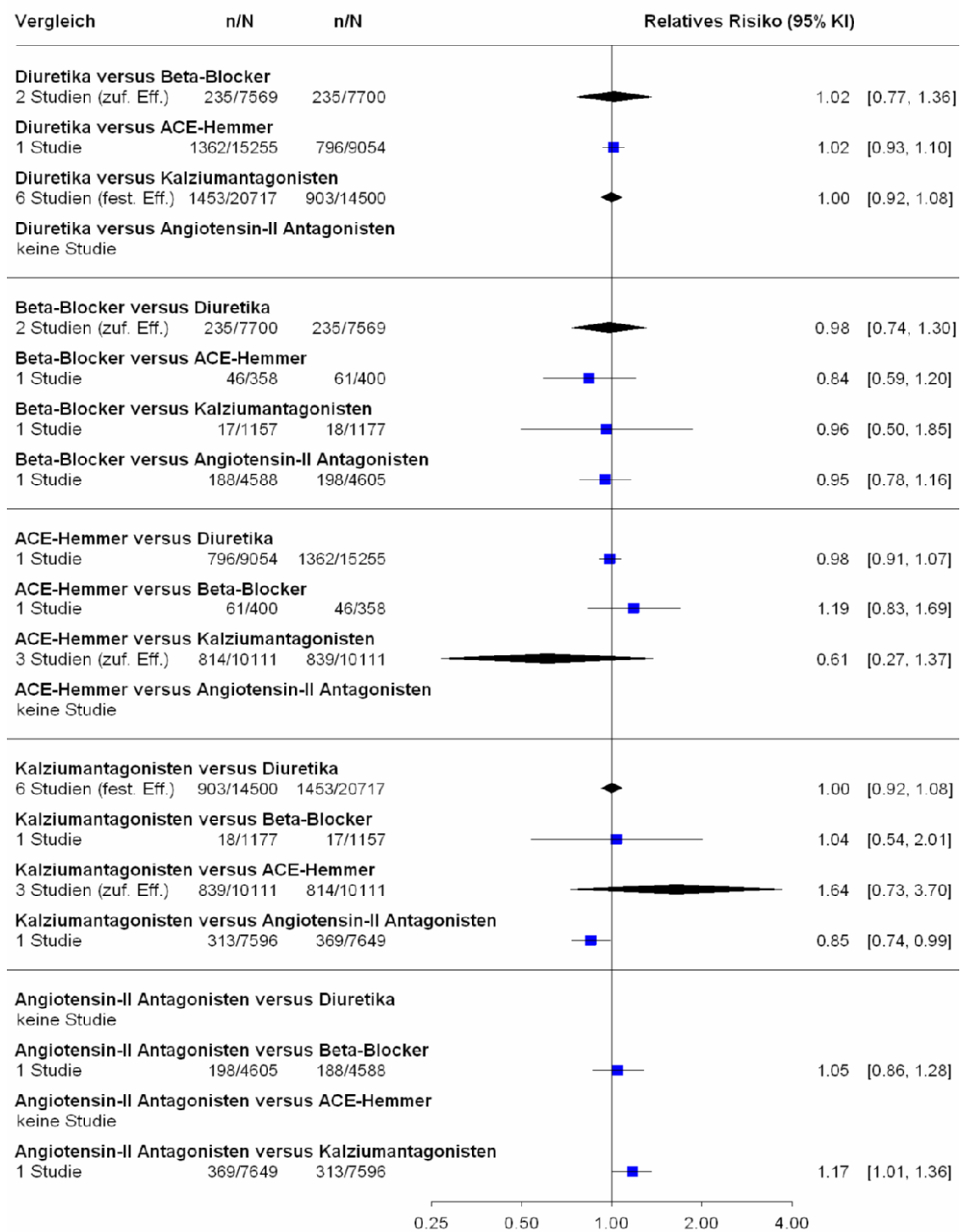


Abbildung 15: Zusammenfassende Darstellung aller vergleichenden Studien (inkl. Meta-Analysen oder Präsentation der Einzelstudien), Gesamtrate der Myokardinfarkte, n: Zahl der Patienten mit Myokardinfarkt, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, fest. Eff.: feste Effekte, zuf. Eff.: zufällige Effekte, 95 %-KI: Konfidenzintervall

### 5.3.2.2 Gesamtrate der Insulte

In 13 eingeschlossenen Studien wurde der Endpunkt tödliche und nicht tödlich verlaufende Insulte (Gesamtrate der Insulte) berichtet (Tabelle 11).

Eine meta-analytische Zusammenfassung konnte für 3 Wirkstoffgruppenvergleiche durchgeführt werden. Detaillierte Angaben zur Häufigkeit der Gesamtrate der Insulte in den einzelnen Studien finden sich in Anhang F.

Tabelle 11: Gesamtrate der Insulte, Überblick zur Studienlage und den erstellten Meta-Analysen

	<b>Diuretika</b>	<b>Beta-Blocker</b>	<b>ACE-Hemmer</b>	<b>Kalzium-antagonisten</b>
<b>Beta-Blocker</b>	<i>HAPPHY</i> <i>MRC</i>			
<b>ACE-Hemmer</b>	ALLHAT	(AASK) UKPDS-39		
<b>Kalzium-antagonisten</b>	<i>ALLHAT</i> <i>INSIGHT</i> <i>MIDAS</i> <i>NICS-EH</i> <i>SHELL</i> <i>VHAS</i>	ELSA	(ABCD) ALLHAT (JMIC-B)	
<b>AT-II-Antagonisten</b>	-	LIFE	-	<i>MOSES</i> <i>VALUE</i>
Die Tabelle enthält alle in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien. Studien, aus denen keine Daten zur Gesamtrate der Insulte vorlagen, wurden in Klammern gesetzt. Studien, die in Meta-Analysen eingegangen sind, sind kursiv gedruckt.				

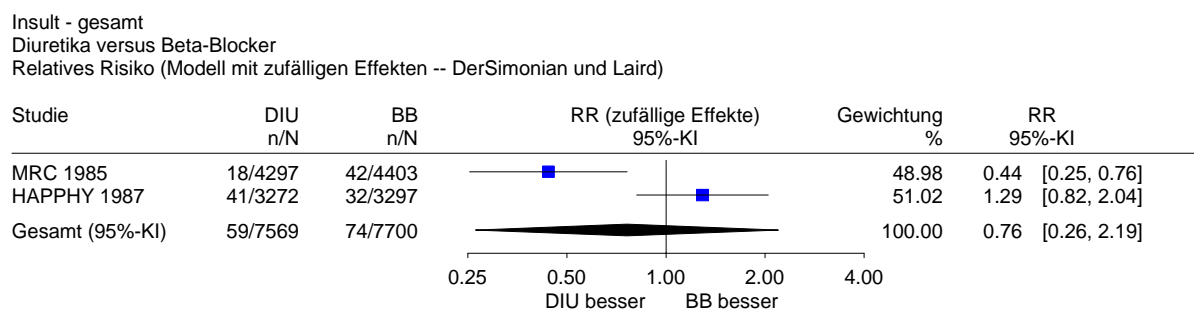
#### Diuretika vs. Beta-Blocker

In den 2 zu dem Wirkstoffvergleich Diuretika vs. Beta-Blocker eingeschlossenen Studien fand sich ein statistisch signifikanter Vorteil für das Diuretikum in der MRC-Studie und ein Trend zugunsten des Beta-Blockers in der HAPPHY-Studie hinsichtlich der Insultrate. In der Meta-Analyse war das Ergebnis statistisch nicht signifikant. Die Meta-Analyse ist jedoch aufgrund der Heterogenität nur beschränkt aussagekräftig (Abbildung 16). Ein wesentlicher Unterschied zwischen den Studien bestand darin, dass die HAPPHY-Studie ausschließlich Männer einschloss, und die MRC-Studie ein ausgewogenes Geschlechterverhältnis aufwies. Eine Erklärung für den unterschiedlichen Effekt in den Studien kann daraus nicht abgeleitet werden, denn auch in der MRC-Studie erlitten Männer unter dem Beta-Blocker im Vergleich zum Diuretikum häufiger einen Insult. Eine mögliche weitere Erklärung wäre auch die unterschiedliche Wirkung der in den Studien unterschiedlich verwendeten Wirkstoffe (MRC:

Bendrofluazid vs. Propranolol; HAPPY: Bendroflumethiazid/Hydrochlorothiazid vs. Atenolol/Metoprolol/Propranolol).

Diese Interpretation besitzt aber auch nur eine eingeschränkte Aussagekraft, da sich die Ergebnisse hinsichtlich der Gesamtmortalität und des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts nicht unterschieden und ein homogenes Ergebnis in den Meta-Analysen aufwiesen.

Aufgrund der unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Studien ohne sichere Begründung der Heterogenität ist eine gemeinsame Aussage über den Effektunterschied zwischen den Diuretika und den Beta-Blockern bzgl. der Insulte nicht möglich.



Heterogenität:  $Q=8.7$ ,  $df=1$  ( $p=0.003$ ),  $I^2=88.5\%$   
Gesamteffekt:  $Z$  Score= $-0.51$  ( $p=0.613$ ),  $\tau^2=0.516$

Abbildung 16: Meta-Analyse Diuretika vs. Beta-Blocker, Gesamtrate der Insulte; Modell mit zufälligen Effekten

DIU: Diuretika, BB: Beta-Blocker, n: Zahl der Patienten mit Insult, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: Relatives Risiko, 95 %-KI: Konfidenzintervall

### Diuretika vs. ACE-Hemmer

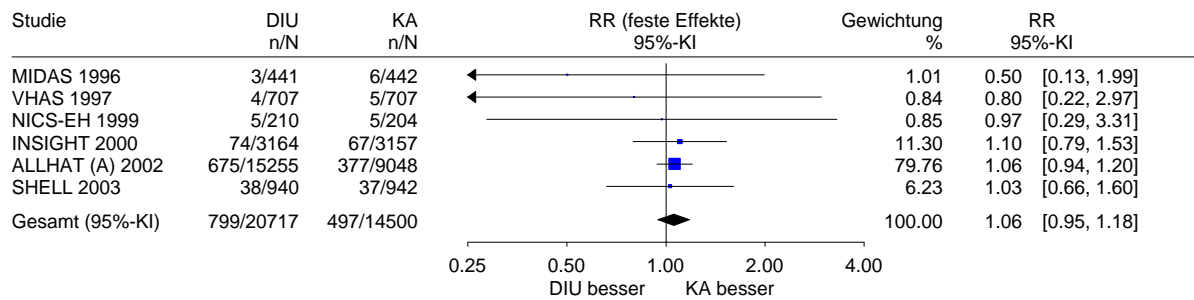
In der ALLHAT-Studie war das Diuretikum hinsichtlich der Gesamtrate der Insulte dem ACE-Hemmer statistisch signifikant überlegen (RR 0,87; 95 %-KI [0,77; 0,98];  $p < 0,02$ ; Anzahl der Ereignisse siehe Anhang F).

### Diuretika vs. Kalziumantagonisten

Für die Gesamtrate der Insulte gingen in die Analyse die Daten von allen 6 in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien zum Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten ein. Sowohl mit der als auch ohne die ALLHAT-Studie zeigte sich in der metaanalytischen Darstellung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (Abbildung 17 und Abbildung 18).



Insult - gesamt  
 Diuretika versus Kalziumantagonisten  
 Relatives Risiko (Modell mit festen Effekten -- Mantel-Haenszel)

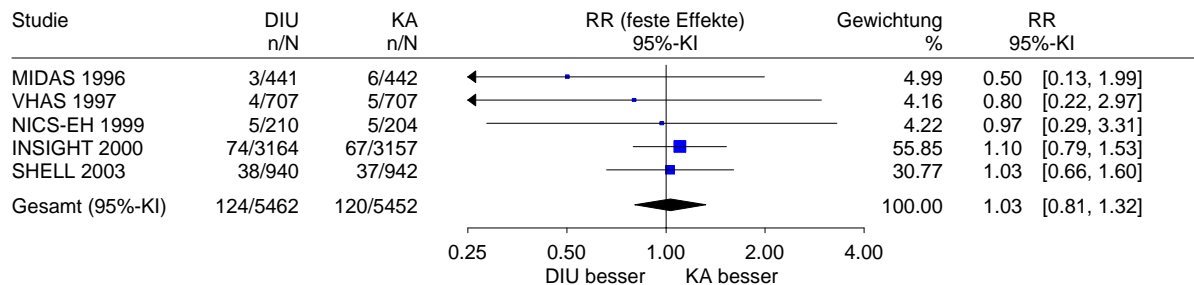


Heterogenität:  $Q=1.4$ ,  $df=5$  ( $p=0.925$ ),  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=0.96 ( $p=0.335$ )

Abbildung 17: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Gesamtrate der Insulte; Modell mit festen Effekten

DIU: Diuretika, KA: Kalziumantagonisten, n: Zahl der Patienten mit Insult, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: Relatives Risiko, 95 %-KI: Konfidenzintervall

Insult - gesamt  
 Diuretika versus Kalziumantagonisten  
 Relatives Risiko (Modell mit festen Effekten -- Mantel-Haenszel)



Heterogenität:  $Q=1.36$ ,  $df=4$  ( $p=0.851$ ),  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=0.25 ( $p=0.806$ )

Abbildung 18: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne ALLHAT, Gesamtrate der Insulte; Modell mit festen Effekten

DIU: Diuretika, KA: Kalziumantagonisten, n: Zahl der Patienten mit Insult, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: Relatives Risiko, 95 %-KI: Konfidenzintervall

### **Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer**

Zur Fragestellung der Gesamtrate der Insulte lagen von den 2 in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien, AASK und UKPDS-39, lediglich Daten aus der UKPDS-39 zum Vergleich Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer vor. Diese beschrieb keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen (HR: 0,89 [0,47; 1,69];  $p = 0,74$ ; Anzahl der Ereignisse siehe Anhang F).

### **Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten**

Zu dem Wirkstoffvergleich Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten zeigte sich in der ELSA-Studie kein statistisch signifikanter Unterschied in der Gesamtrate der Insulte zwischen den beiden Behandlungsgruppen (RR (selbst berechnet): 1,58 [0,69; 3,64];  $p = n. s.$ ).

### **Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten**

Die LIFE-Studie berichtete bezüglich der Gesamtrate der Insulte bei Patienten mit LVH über einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten des Angiotensin-II-Antagonisten Losartan im Vergleich zum Beta-Blocker Atenolol (adjustierte HR 1,33; 95 %-KI [1,12; 1,59];  $p = 0,001$ ; Anzahl der Ereignisse siehe Anhang F).

### **ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten**

Zu dem Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten waren nur Angaben zur Gesamtrate der Insulte in der ALLHAT-Studie vorhanden. Diese zeigte eine statistisch signifikant niedrigere Insultrate zugunsten des Kalziumantagonisten (RR: 0,83, 95 %-KI [0,72; 0,94];  $p = 0,005$ , selbst gerechnet; Anzahl der Ereignisse siehe Anhang F).

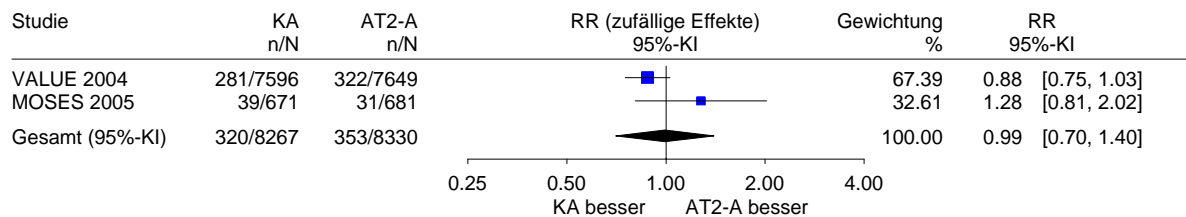
### **Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten**

In beiden zu dem Vergleich Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten in Frage kommenden Studien waren Ergebnisse bezüglich der Gesamtrate der Insulte vorhanden. Die metaanalytische Zusammenfassung zeigte keinerlei statistisch signifikanten Vorteil für eine der beiden Wirkstoffklassen (Abbildung 19).

Insult - gesamt

Kalziumantagonisten versus Angiotensin-II Antagonisten

Relatives Risiko (Modell mit zufälligen Effekten -- DerSimonian und Laird)



Heterogenität:  $Q=2.28$ ,  $df=1$  ( $p=0.131$ ),  $I^2=56.1\%$   
Gesamteffekt:  $Z\text{ Score}=-0.04$  ( $p=0.966$ ),  $\tau^2=0.039$

Abbildung 19: Meta-Analyse Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten, Gesamtrate der Insulte; Modell mit zufälligen Effekten

KA: Kalziumantagonisten, AT2-A: Angiotensin-II-Antagonisten, n: Zahl der Patienten mit Insult, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: Relatives Risiko, 95 %-KI: Konfidenzintervall

### Zusammenfassung der Datenlage, Gesamtrate der Insulte

Hinsichtlich des Auftretens von tödlich und nicht tödlich verlaufenden Insulten zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Diuretika im Vergleich zu ACE-Hemmern (Abbildung 20). Der ACE-Hemmer war auch im Vergleich zu Kalziumantagonisten diesem statistisch signifikant unterlegen. Beim direkten Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten war die Insultrate in beiden Gruppen vergleichbar. Bei Patienten mit LVH schnitt der Angiotensin-II-Antagonist Losartan bei diesem Endpunkt statistisch signifikant besser ab als der Beta-Blocker Atenolol. Aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse ist eine gemeinsame Aussage bzgl. der Diuretika im Vergleich zu den Beta-Blockern nicht möglich.

**Insult - gesamt**

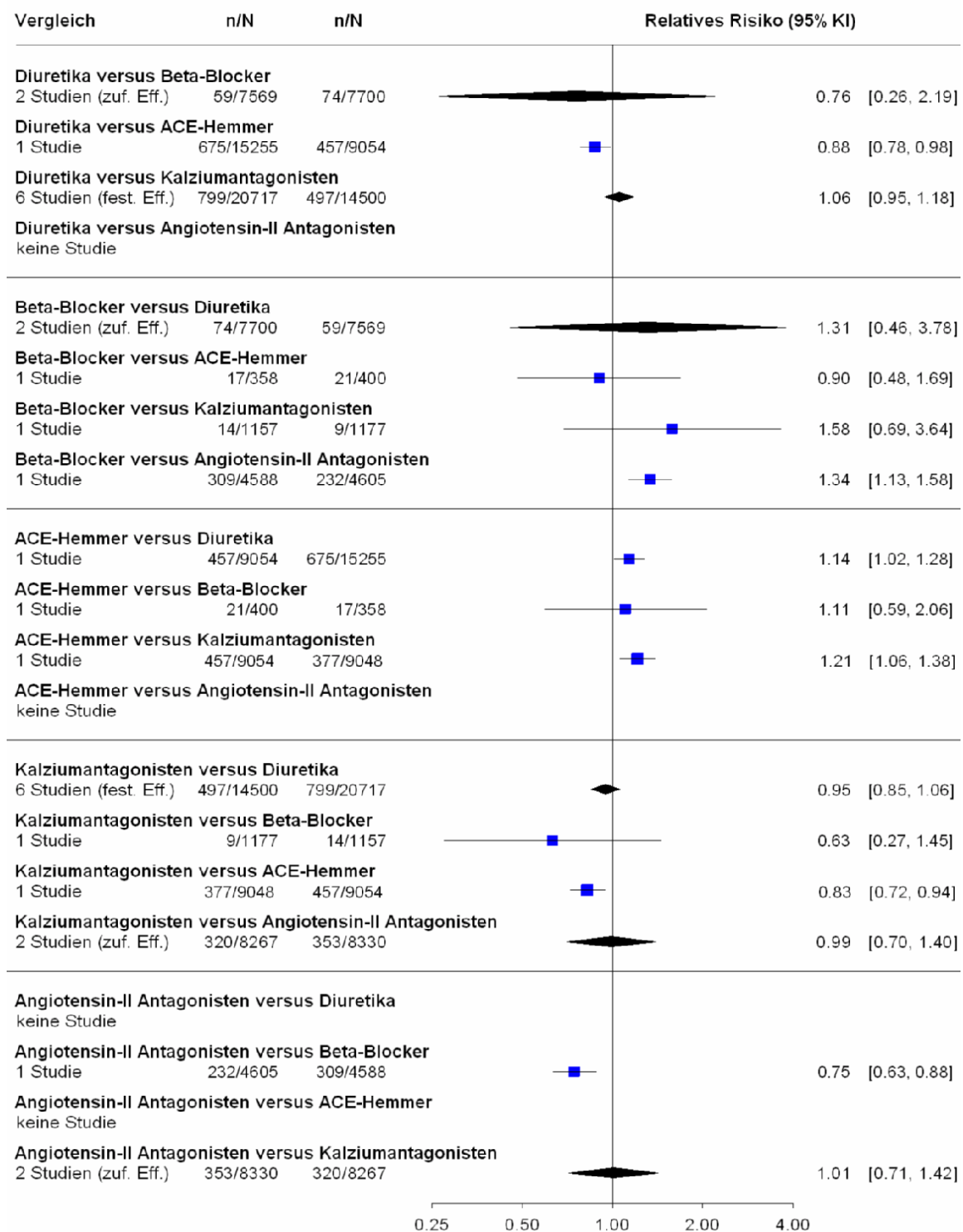


Abbildung 20: Zusammenfassende Darstellung aller vergleichenden Studien (inkl. Meta-Analysen oder Präsentation der Einzelstudien), Gesamtrate der Insulte  
n: Zahl der Patienten mit Insult, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, fest. Eff.: feste Effekte, zuf. Eff.: zufällige Effekte, 95 %-KI: Konfidenzintervall

### 5.3.2.3 Gesamtrate der Herzinsuffizienz

In 13 eingeschlossenen Studien wurde der Nutzen hinsichtlich der nicht tödlichen und tödlichen Herzinsuffizienz (Gesamtrate der Herzinsuffizienz) berichtet (Tabelle 12).

Eine meta-analytische Zusammenfassung konnte für 3 Wirkstoffgruppenvergleiche durchgeführt werden. Detaillierte Angaben zur Gesamtrate der Herzinsuffizienz in den einzelnen Studien finden sich in Anhang F. Die Inzidenz der Herzinsuffizienz unterschied sich zwischen den einzelnen Studien beträchtlich. In einigen Untersuchungen trat kein einziges Ereignis auf, während in anderen Studien ein hoher Anteil der Patienten eine Herzinsuffizienz entwickelte. Da zum Teil genaue Definitionen einer Herzinsuffizienz fehlen, kann die Vergleichbarkeit der Erfassung dieses Endpunkts zwischen den Studien nicht geprüft werden.

Tabelle 12: Gesamtrate der Herzinsuffizienz, Überblick zur Studienlage und den erstellten Meta-Analysen

	<b>Diuretika</b>	<b>Beta-Blocker</b>	<b>ACE-Hemmer</b>	<b>Kalzium-antagonisten</b>
<b>Beta-Blocker</b>	HAPPHY (MRC)			
<b>ACE-Hemmer</b>	ALLHAT	(AASK) UKPDS-39		
<b>Kalzium-antagonisten</b>	<i>ALLHAT</i> <i>INSIGHT</i> <i>MIDAS</i> <i>NICS-EH</i> <i>SHELL</i> <i>VHAS</i>	(ELSA)	<i>ABCD</i> <i>ALLHAT</i> <i>JMIC-B</i>	
<b>AT-II-Antagonisten</b>	-	LIFE	-	<i>MOSES</i> <i>VALUE</i>

Die Tabelle enthält alle in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien. Studien, aus denen keine Daten zur Gesamtrate der Herzinsuffizienz vorlagen, wurden in Klammern gesetzt. Studien, die in Meta-Analysen eingegangen sind, sind kursiv gedruckt.

#### Diuretika vs. Beta-Blocker

Die Inzidenz der Herzinsuffizienz wird lediglich in der HAPPHY-Studie berichtet. Es zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Wirkstoffgruppen Diuretika und Beta-Blocker (RR: 0,69 [0,40; 1,19] (selbst gerechnet); Anzahl der Ereignisse siehe Anhang F).

### **Diuretika vs. ACE-Hemmer**

Für die Gesamtrate der Herzinsuffizienz wurde in der ALLHAT-Studie ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten des Diuretikums im Vergleich mit dem ACE-Hemmer gefunden (RR für Lisinopril: 1,19; 95 %-KI [1,07; 1,31];  $p < 0,001$ ; Anzahl der Ereignisse siehe Anhang F).

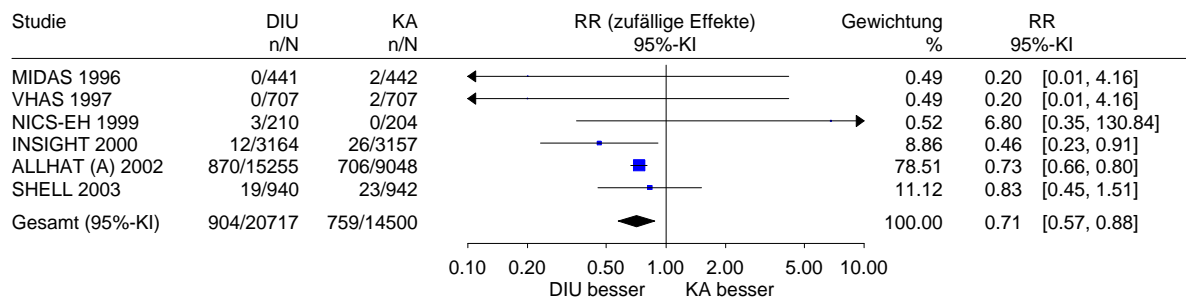
### **Diuretika vs. Kalziumantagonisten**

Die Meta-Analyse des Vergleichs zwischen Diuretika und Kalziumantagonisten zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten der Diuretika (Abbildung 21) im Vergleich zu den Kalziumantagonisten hinsichtlich der Gesamtrate der Herzinsuffizienz. Bei Verwendung der Peto-Odds-Ratio-Methode (z. T. liegen sehr kleine Ereignisraten vor) ergibt sich ein vergleichbares Ergebnis (Peto OR 0,70; 95 %-KI [0,64; 0,78]). In der Sensitivitätsanalyse ohne ALLHAT ist beim Modell mit zufälligen Effekten der statistisch signifikante Unterschied zwischen den beiden Gruppen nicht mehr gegeben (Abbildung 22), wobei die Peto-Odds-Ratio-Methode, ein Modell mit festen Effekten zugrunde legend, zu einem vergleichbaren gepoolten Effekt (Peto OR 0,65), jedoch zu einem signifikanten Unterschied führt (95 %-KI [0,43; 0,99];  $p=0,043$ ). Aufgrund der Heterogenität, die durch die NICS-EH-Studie bedingt war, wurde eine weitere Sensitivitätsanalyse unter Ausschluss dieser Studie durchgeführt. Das Ergebnis dieser Analyse unterschied sich nicht wesentlich von der Gesamtauswertung (Abbildung 23). Ebenso blieb nach dem Ausschluss der ALLHAT-Studie das Ergebnis ebenfalls zugunsten der Diuretika statistisch signifikant (Abbildung 24).

Im Vergleich wies die NICS-EH-Studie mit 3 vs. 0 Ereignissen in der Diuretika- vs. der Kalziumantagonistengruppe eine sehr geringe Ereignisrate auf. Die Herzinsuffizienz war in dieser Studie nicht näher definiert.

Insgesamt werden die Daten als Beleg für eine statistisch signifikant niedrigere Rate von Herzinsuffizienz unter Diuretika im Vergleich zu Kalziumantagonisten gewertet.

Herzinsuffizienz - gesamt  
 Diuretika versus Kalziumantagonisten  
 Relatives Risiko (Modell mit zufälligen Effekten -- DerSimonian und Laird)

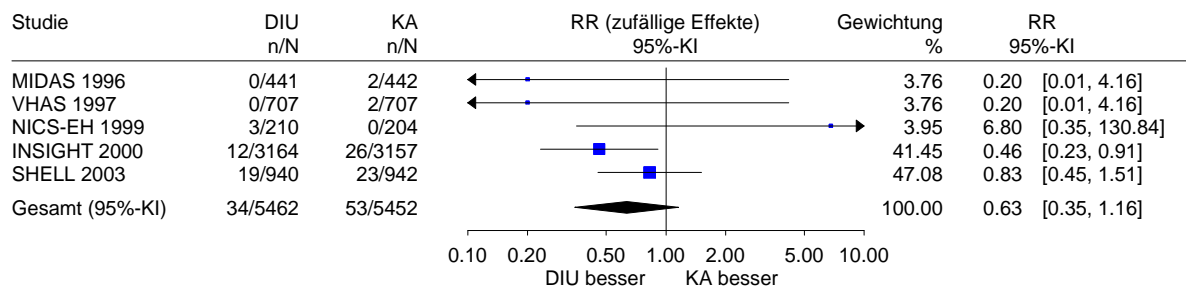


Heterogenität:  $Q=5.5$ ,  $df=5$  ( $p=0.358$ ),  $I^2=9\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=-3.14 ( $p=0.002$ ),  $\tau^2=0.013$

Abbildung 21: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Gesamtrate der Herzinsuffizienz; Modell mit zufälligen Effekten

DIU: Diuretika, KA: Kalziumantagonisten, n: Zahl der Patienten mit Herzinsuffizienz, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: Relatives Risiko, 95 %-KI: Konfidenzintervall

Herzinsuffizienz - gesamt  
 Diuretika versus Kalziumantagonisten  
 Relatives Risiko (Modell mit zufälligen Effekten -- DerSimonian und Laird)

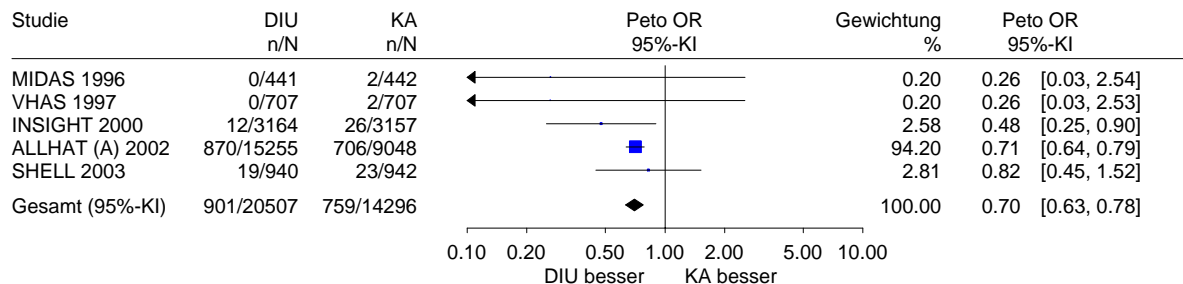


Heterogenität:  $Q=5.18$ ,  $df=4$  ( $p=0.269$ ),  $I^2=22.8\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=-1.48 ( $p=0.138$ ),  $\tau^2=0.106$

Abbildung 22: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne ALLHAT, Gesamtrate der Herzinsuffizienz; Modell mit zufälligen Effekten

DIU: Diuretika, KA: Kalziumantagonisten, n: Zahl der Patienten mit Herzinsuffizienz, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: Relatives Risiko, 95 %-KI: Konfidenzintervall

Herzinsuffizienz - gesamt  
 Diuretika versus Kalziumantagonisten  
 Peto odds ratio (Modell mit festen Effekten)

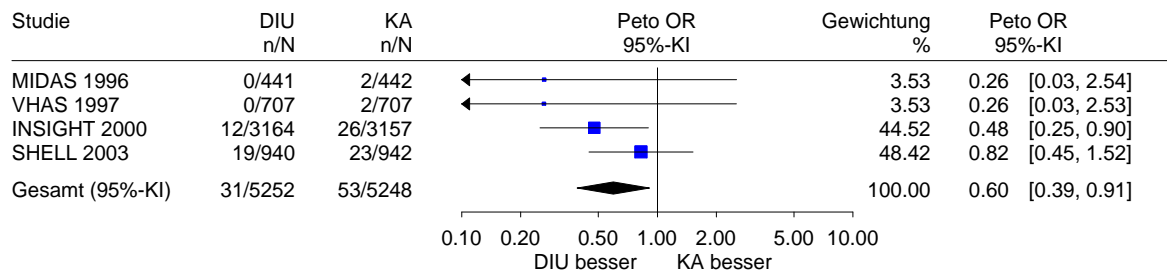


Heterogenität:  $Q=3.16$ ,  $df=4$  ( $p=0.532$ ),  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=-6.81 ( $p=0.000$ )

Abbildung 23: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne NICS-EH, Gesamtrate der Herzinsuffizienz; Modell mit festen Effekten

DIU: Diuretika, KA: Kalziumantagonisten, n: Zahl der Patienten mit Herzinsuffizienz, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, 95 %-KI: Konfidenzintervall

Herzinsuffizienz - gesamt  
 Diuretika versus Kalziumantagonisten  
 Peto odds ratio (Modell mit festen Effekten)



Heterogenität:  $Q=2.57$ ,  $df=3$  ( $p=0.463$ ),  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=-2.39 ( $p=0.017$ )

Abbildung 24: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne NICS-EH und ohne ALLHAT, Gesamtrate der Herzinsuffizienz; Modell mit festen Effekten

DIU: Diuretika, KA: Kalziumantagonisten, n: Zahl der Patienten mit Herzinsuffizienz, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, 95 %-KI: Konfidenzintervall



### **Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer**

Zu diesem Vergleich berichtete lediglich die UKPDS-39 die Gesamtrate der Herzinsuffizienz, die zwischen den beiden Gruppen Beta-Blocker und ACE-Hemmer nicht statistisch signifikant unterschiedlich war (HR: 0,84 [0,36; 1,97]; Anzahl der Ereignisse siehe Anhang F).

### **Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten**

Dieser Endpunkt der Gesamtrate der Herzinsuffizienz wurde in der ELSA-Studie, die einen Beta-Blocker mit einem Kalziumantagonisten verglich, nicht erfasst.

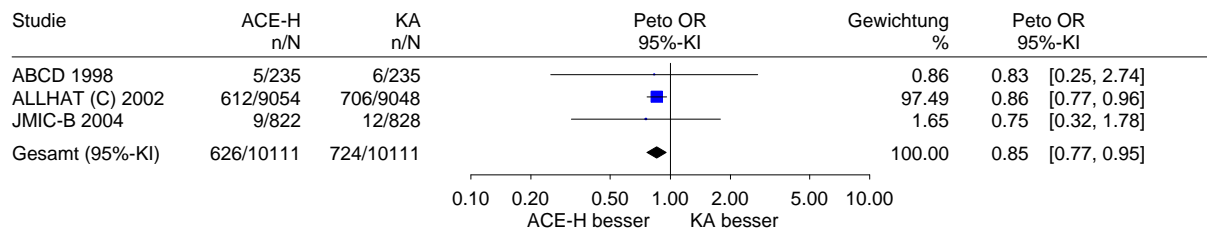
### **Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten**

In der LIFE-Studie war die Ereignisrate bezüglich des Erleidens einer Herzinsuffizienz zwischen den Therapiegruppen Beta-Blocker und Angiotensin-II-Antagonisten nicht statistisch signifikant unterschiedlich (HR (unadjustiert): 1,05 [0,85; 1,32]; p=0,622; Anzahl der Ereignisse siehe Anhang F).

### **ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten**

Die metaanalytische Zusammenfassung des Vergleichs ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten zeigt für die Gesamtrate der Herzinsuffizienz einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der ACE-Hemmer (Abbildung 25). In der Sensitivitätsanalyse ohne die ALLHAT-Studie ist dieser nicht mehr gegeben, wobei der geschätzte Effekt zugunsten der ACE-Hemmer vergleichbar mit dem der ALLHAT-Studie ist (Abbildung 26).

Herzinsuffizienz - gesamt  
ACE-Hemmer versus Kalziumantagonisten  
Peto odds ratio (Modell mit festen Effekten)

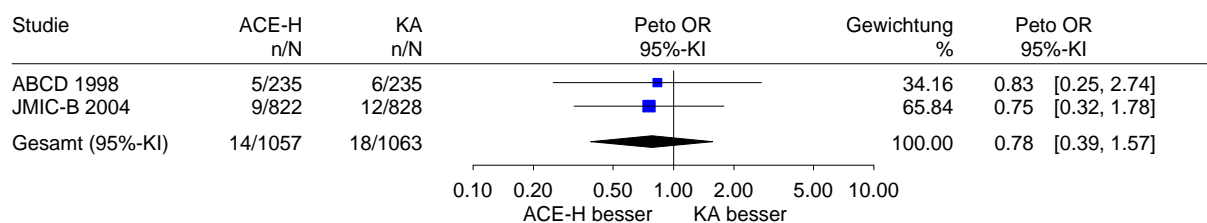


Heterogenität:  $Q=0.08$ ,  $df=2$  ( $p=0.958$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-2.78 ( $p=0.005$ )

Abbildung 25: Meta-Analyse ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, Gesamtrate der Herzinsuffizienz; Modell mit festen Effekten

ACE-H: ACE-Hemmer, KA: Kalziumantagonisten, n: Zahl der Patienten mit Herzinsuffizienz, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, 95 %-KI: Konfidenzintervall

Herzinsuffizienz - gesamt  
ACE-Hemmer versus Kalziumantagonisten  
Peto odds ratio (Modell mit festen Effekten)



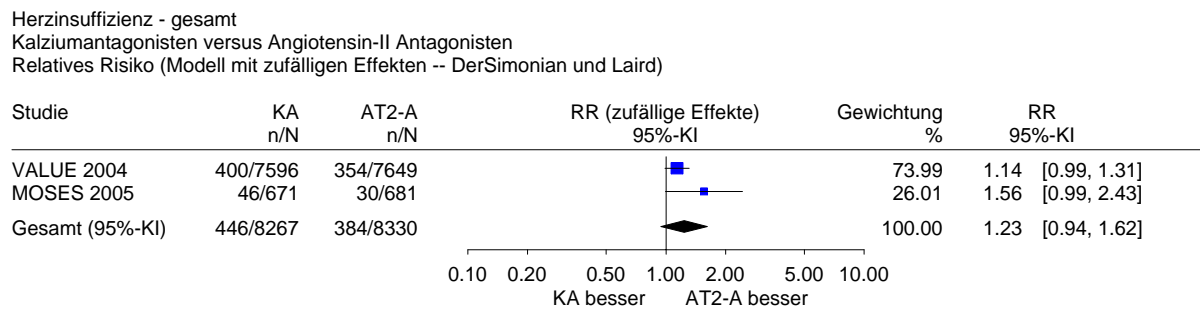
Heterogenität:  $Q=0.02$ ,  $df=1$  ( $p=0.898$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-0.7 ( $p=0.485$ )

Abbildung 26: Meta-Analyse ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne ALLHAT, Gesamtrate der Herzinsuffizienz; Modell mit festen Effekten

ACE-H: ACE-Hemmer, KA: Kalziumantagonisten, n: Zahl der Patienten mit Herzinsuffizienz, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, 95 %-KI: Konfidenzintervall

## Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten

Die Meta-Analyse ergab im Modell mit zufälligen Effekten einen Trend, aber keinen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten von Angiotensin-II-Antagonisten im Vergleich zu Kalziumantagonisten hinsichtlich der Gesamtrate der Herzinsuffizienz (Abbildung 27).



Heterogenität:  $Q=1.71$ ,  $df=1$  ( $p=0.190$ ),  $I^2=41.7\%$   
Gesamteffekt: Z Score=1.53 ( $p=0.125$ ),  $\tau^2=0.020$

Abbildung 27: Meta-Analyse Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten, Gesamtrate der Herzinsuffizienz; Modell mit zufälligen Effekten

KA: Kalziumantagonisten, AT2-A: Angiotensin-II-Antagonisten, n: Zahl der Patienten mit Herzinsuffizienz, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: Relatives Risiko, 95 %-KI: Konfidenzintervall

## Zusammenfassung der Datenlage – Herzinsuffizienz

In der Zusammenschau der vorhandenen Daten (Abbildung 28) zeigt sich für Diuretika eine statistisch signifikante Überlegenheit hinsichtlich des Therapieziels tödliche und nicht tödliche Herzinsuffizienzrate im Vergleich zu den Wirkstoffgruppen ACE-Hemmer und Kalziumantagonisten. Im direkten Vergleich der ACE-Hemmer mit Kalziumantagonisten trat eine Herzinsuffizienz statistisch signifikant seltener in der ACE-Hemmer-Gruppe auf. Keine statistisch signifikanten Unterschiede wurden für den Vergleich Kalziumantagonisten versus AT-II-Antagonisten gefunden.

**Herzinsuffizienz - gesamt**

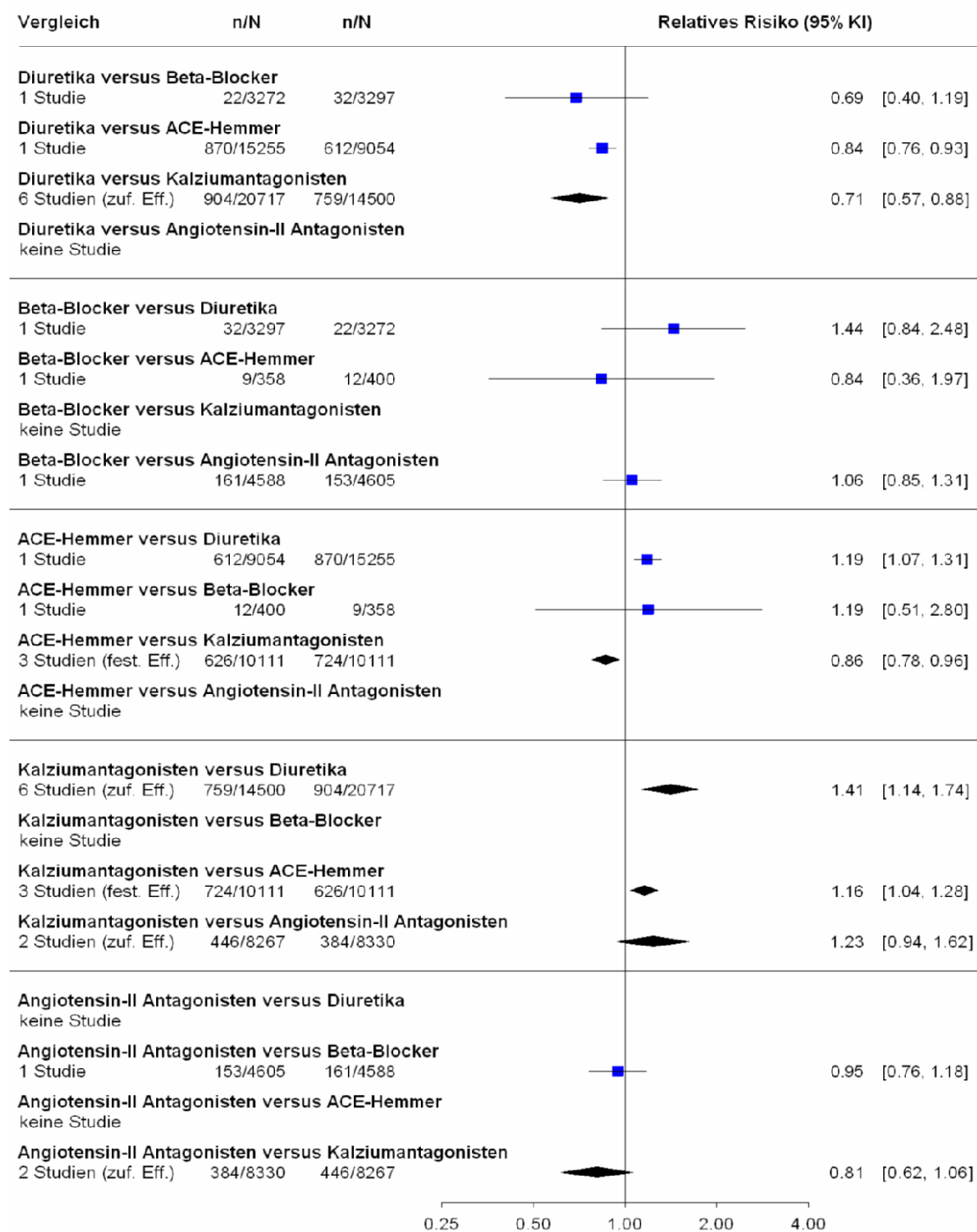


Abbildung 28: Zusammenfassende Darstellung aller vergleichenden Studien (inkl. Meta-Analysen oder Präsentation der Einzelstudien), Gesamtrate der Herzinsuffizienz  
n: Zahl der Patienten mit Herzinsuffizienz, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, fest. Eff.: feste Effekte, zuf. Eff.: zufällige Effekte, 95 %-KI: Konfidenzintervall

### 5.3.2.4 Kombinierte kardiovaskuläre Endpunkte

Für den kombinierten Endpunkt kardiovaskulärer Komplikationen wurden aus den Angaben der einzelnen Studien nicht tödlich verlaufende kardiale, tödlich und nicht tödlich verlaufende zerebrale und nichtkardiale vaskuläre Ereignisse ohne Hinzunahme der Gesamtmortalität zusammengefasst. Für detaillierte Angaben zur Bündelung einzelner Endpunkte siehe Anhang E.

In 15 eingeschlossenen Studien wurde der Nutzen hinsichtlich des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes berichtet (Tabelle 13). Eine metaanalytische Zusammenfassung konnte für 4 Wirkstoffgruppenvergleiche durchgeführt werden.

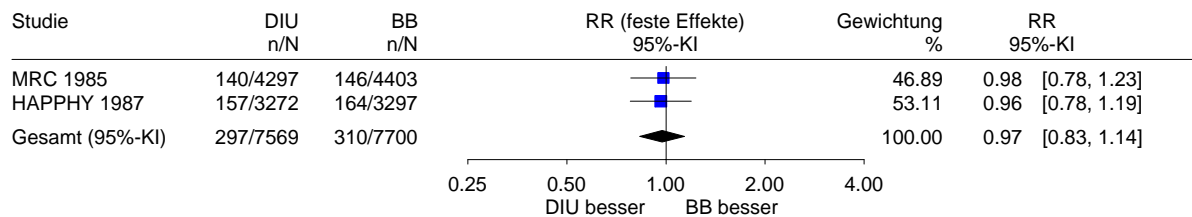
Tabelle 13: Kombinierte kardiovaskuläre Endpunkte, Überblick zur Studienlage und den erstellten Meta-Analysen

	<b>Diuretika</b>	<b>Beta-Blocker</b>	<b>ACE-Hemmer</b>	<b>Kalzium-antagonisten</b>
<b>Beta-Blocker</b>	<i>HAPPHY</i> <i>MRC</i>			
<b>ACE-Hemmer</b>	ALLHAT	(AASK) UKPDS-39		
<b>Kalzium-antagonisten</b>	<i>ALLHAT</i> <i>INSIGHT</i> <i>MIDAS</i> <i>NICS-EH</i> <i>SHELL</i> <i>VHAS</i>	ELSA	<i>ABCD</i> <i>ALLHAT</i> <i>JMIC-B</i>	
<b>AT-II-Antagonisten</b>	-	LIFE	-	<i>MOSES</i> <i>VALUE</i>
Die Tabelle enthält alle in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien. Studien, aus denen keine Daten zu dem kombinierten kardiovaskulären Endpunkt vorlagen, wurden in Klammern gesetzt. Studien, die in Meta-Analysen eingegangen sind, sind kursiv gedruckt.				

#### Diuretika vs. Beta-Blocker

Eine metaanalytische Zusammenfassung der beiden in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien (HAPPHY, MRC) wies keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen Diuretika und Beta-Blocker hinsichtlich des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts auf (Abbildung 29).

Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt  
 Diuretika versus Beta-Blocker  
 Relatives Risiko (Modell mit festen Effekten -- Mantel-Haenszel)



Heterogenität:  $Q=0.01$ ,  $df=1$  ( $p=0.908$ ),  $I^2=0\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=-0.34 ( $p=0.731$ )

Abbildung 29: Meta-Analyse Diuretika vs. Beta-Blocker, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt; Modell mit festen Effekten

DIU: Diuretika, BB: Beta-Blocker, n: Zahl der Patienten mit einem Ereignis des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: Relatives Risiko, 95 %-KI: Konfidenzintervall

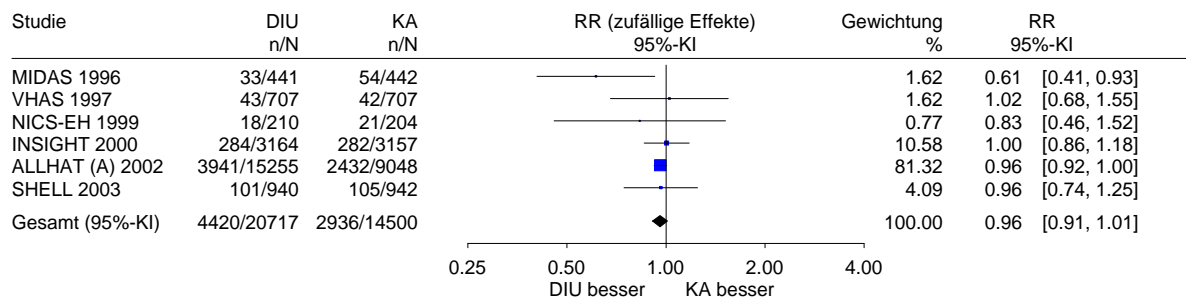
### Diuretika vs. ACE-Hemmer

Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt entspricht einem prospektiv definierten sekundären Endpunkt der ALLHAT-Studie. Für diesen zeigte die Studie einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten des Diuretikums im Vergleich mit den ACE-Hemmern (RR 0,91; 95 %-KI [0,86; 0,95];  $p < 0,001$ ).

### Diuretika vs. Kalziumantagonisten

Unter Einbezug aller 6 Studien in die Meta-Analyse zum Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten war der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich des kardiovaskulären Endpunkts nicht statistisch signifikant (Abbildung 30). Auch in der Sensitivitätsanalyse nach Ausschluss der ALLHAT-Studie zeigte sich in der meta-analytischen Zusammenfassung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen (Abbildung 31).

Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt  
 Diuretika versus Kalziumantagonisten  
 Relatives Risiko (Modell mit zufälligen Effekten -- DerSimonian und Laird)

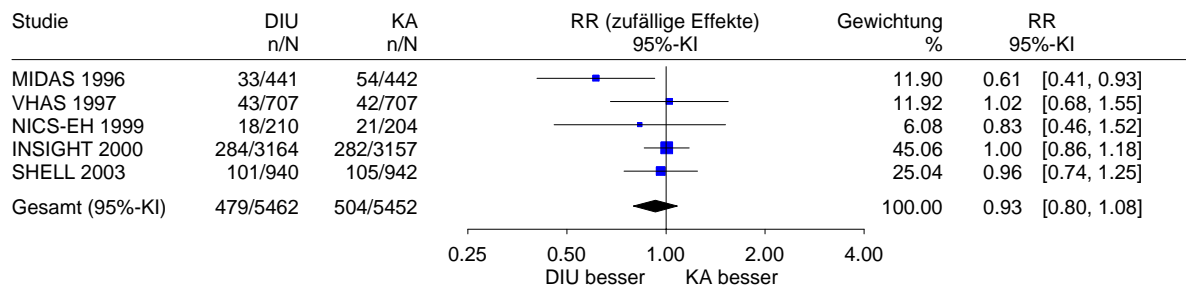


Heterogenität:  $Q=5.2$ ,  $df=5$  ( $p=0.392$ ),  $I^2=3.8\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=-1.57 ( $p=0.117$ ),  $\tau^2=0.000$

Abbildung 30: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt; Modell mit zufälligen Effekten

DIU: Diuretika, KA: Kalziumantagonisten, n: Zahl der Patienten mit einem Ereignis des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: Relatives Risiko, 95 %-KI: Konfidenzintervall

Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt  
 Diuretika versus Kalziumantagonisten  
 Relatives Risiko (Modell mit zufälligen Effekten -- DerSimonian und Laird)



Heterogenität:  $Q=5.16$ ,  $df=4$  ( $p=0.271$ ),  $I^2=22.5\%$   
 Gesamteffekt: Z Score=-0.94 ( $p=0.346$ ),  $\tau^2=0.007$

Abbildung 31: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne ALLHAT, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt; Modell mit zufälligen Effekten

DIU: Diuretika, KA: Kalziumantagonisten n: Zahl der Patienten mit einem Ereignis des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: Relatives Risiko, 95 %-KI: Konfidenzintervall

### **Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer**

Lediglich in der UKPDS-39-Studie wurde ein kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt berichtet. Dabei war die Ereignisrate zwischen den beiden Vergleichsgruppen Beta-Blocker und ACE-Hemmer statistisch nicht signifikant unterschiedlich (RR (selbst gerechnet): 0,94, 95%-KI [0,75, 1,18]).

### **Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten**

Die ELSA-Studie wies bezüglich des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen Beta-Blocker und Kalziumantagonisten auf (RR (selbst gerechnet): 1,08 95 % KI [0,78; 1,48]).

### **Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten**

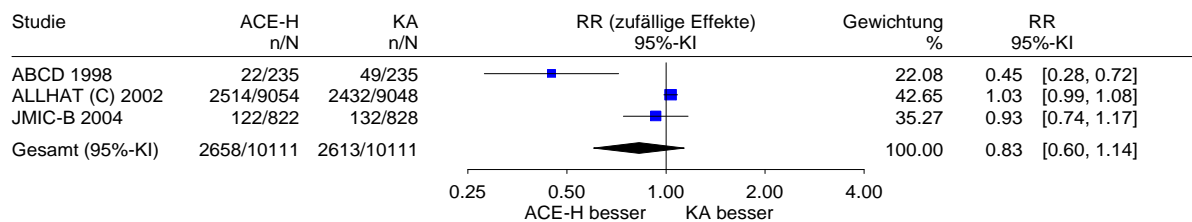
Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt unterschied sich in der LIFE-Studie bei Patienten mit LVH zwischen den beiden Behandlungsgruppen Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten statistisch signifikant zugunsten des Angiotensin-II-Antagonisten (RR für Beta-Blocker (selbst gerechnet): 1,08; 95 %-KI [1,01; 1,17]; p = 0,026).

### **ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten**

In der meta-analytischen Zusammenfassung des Vergleichs ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Auftreten eines kombinierten kardiovaskulären Endpunkts (Abbildung 32). Die Heterogenität war durch die ABCD-Studie bedingt. In der Sensitivitätsanalyse ohne die ABCD-Studie wird das Ergebnis homogen (Abbildung 33). Die ABCD-Studie unterschied sich von den anderen Arbeiten dadurch, dass diese bei Typ-2-Diabetikern durchgeführte kleine Studie primär eine intensiviertere vs. eine moderate Blutdrucksenkung verglich. Im Rahmen eines faktoriellen Designs wurden die Patienten zu einer Behandlung mit einem ACE-Hemmer vs. einem Kalziumantagonisten randomisiert. Die gefundenen Effekte zeigten klinisch relevante Unterschiede, beruhten jedoch auf der Beschreibung sekundärer Endpunkte. Unterschiede in der Begleittherapie und Unterschiede im kardiovaskulären Risiko zu Beginn der Studie ließen eine klare Bewertung des Effekts nicht zu.



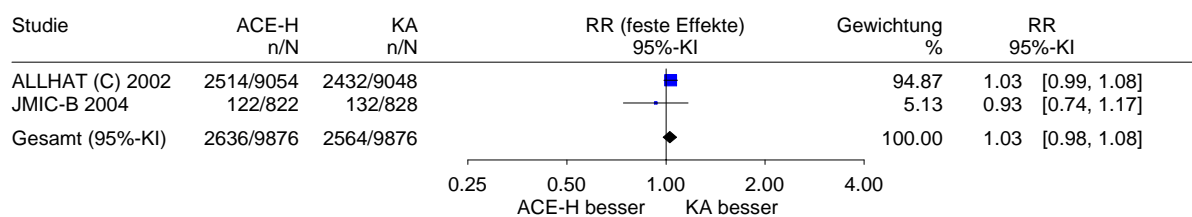
Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt  
ACE-Hemmer versus Kalziumantagonisten  
Relatives Risiko (Modell mit zufälligen Effekten -- DerSimonian und Laird)



Heterogenität:  $Q=12.66$ ,  $df=2$  ( $p=0.002$ ),  $I^2=84.2\%$   
Gesamteffekt: Z Score=-1.17 ( $p=0.243$ ),  $\tau^2=0.060$

Abbildung 32: Meta-Analyse ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt; Modell mit zufälligen Effekten  
ACE-H: ACE-Hemmer, KA: Kalziumantagonisten, n: Zahl der Patienten mit einem Ereignis des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: Relatives Risiko, 95 %-KI: Konfidenzintervall

Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt  
ACE-Hemmer versus Kalziumantagonisten  
Relatives Risiko (Modell mit festen Effekten -- Mantel-Haenszel)



Heterogenität:  $Q=0.78$ ,  $df=1$  ( $p=0.378$ ),  $I^2=0\%$   
Gesamteffekt: Z Score=1.15 ( $p=0.248$ )

Abbildung 33: Meta-Analyse ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne ABCD, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt; Modell mit festen Effekten  
ACE-H: ACE-Hemmer, KA: Kalziumantagonisten, n: Zahl der Patienten mit einem Ereignis des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: Relatives Risiko, 95 %-KI: Konfidenzintervall

### Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten

Die Ergebnisse der Meta-Analyse bezogen auf den kombinierten Endpunkt kardiovaskulärer Ereignisse zeigen heterogene Effekte zwischen den Kalziumantagonisten und den Angiotensin-II-Antagonisten (Abbildung 34). Die MOSES-Studie stellt einen klaren Vorteil

des Angiotensin-II-Antagonisten Eprosatan dar, während der Effekt bei der VALUE-Studie (statistisch nicht signifikant) tendenziell zugunsten der Kalziumantagonisten ausfällt. Die MOSES-Studie war im Unterschied zur VALUE-Studie eine Sekundärpräventionsstudie bei Patienten nach Schlaganfall. Weiter wurden zum kombinierten kardiovaskulären Endpunkt auch alle transitorisch ischämischen Attacken (TIA) gezählt. Diese waren in der Angiotensin-II-Antagonisten-Gruppe deutlich niedriger als in der Vergleichsgruppe mit den Kalziumantagonisten (66 TIAs in der Eprosartangruppe und 92 TIAs in der Nitrendipingruppe). Die Diagnose einer TIA ist nicht mit derselben Genauigkeit zu stellen, wie sie bei schweren zerebralen Ereignissen getroffen werden kann. Unter Ausschluss der TIAs verringert sich auch die Differenz in den Ereignisraten zwischen den Gruppen. Aufgrund der unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Studien ohne sichere Begründung für die Heterogenität ist eine gemeinsame Aussage über den Effektunterschied zwischen den beiden Therapien bzgl. dieses Endpunkts nicht möglich.

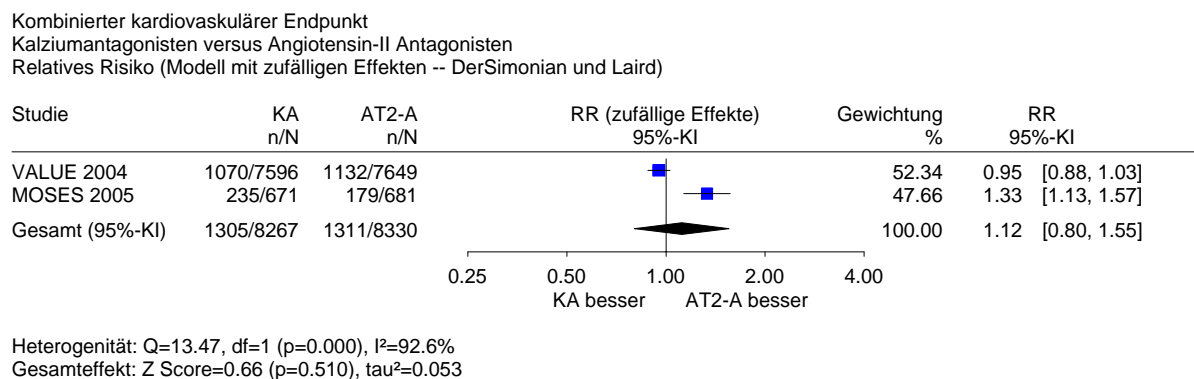


Abbildung 34: Meta-Analyse Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt; Modell mit zufälligen Effekten

KA: Kalziumantagonisten, AT2-A: Angiotensin-II-Antagonisten, n: Zahl der Patienten mit einem Ereignis des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: Relatives Risiko, 95 %-KI: Konfidenzintervall

### Zusammenfassung der Datenlage – kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt

Für den kombinierten Endpunkt kardiovaskuläre Ereignisse konnte für Diuretika eine Überlegenheit im Vergleich zu ACE Hemmern nachgewiesen werden. Ebenso waren Angiotensin-II-Antagonisten den Beta-Blockern bei Patienten mit LVH überlegen. Alle anderen Wirkstoffgruppenvergleiche wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf (Abbildung 35). Aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse ist eine gemeinsame Aussage bzgl. der Kalziumantagonisten im Vergleich zu den Angiotensin-II-Antagonisten nicht möglich.

**Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt**

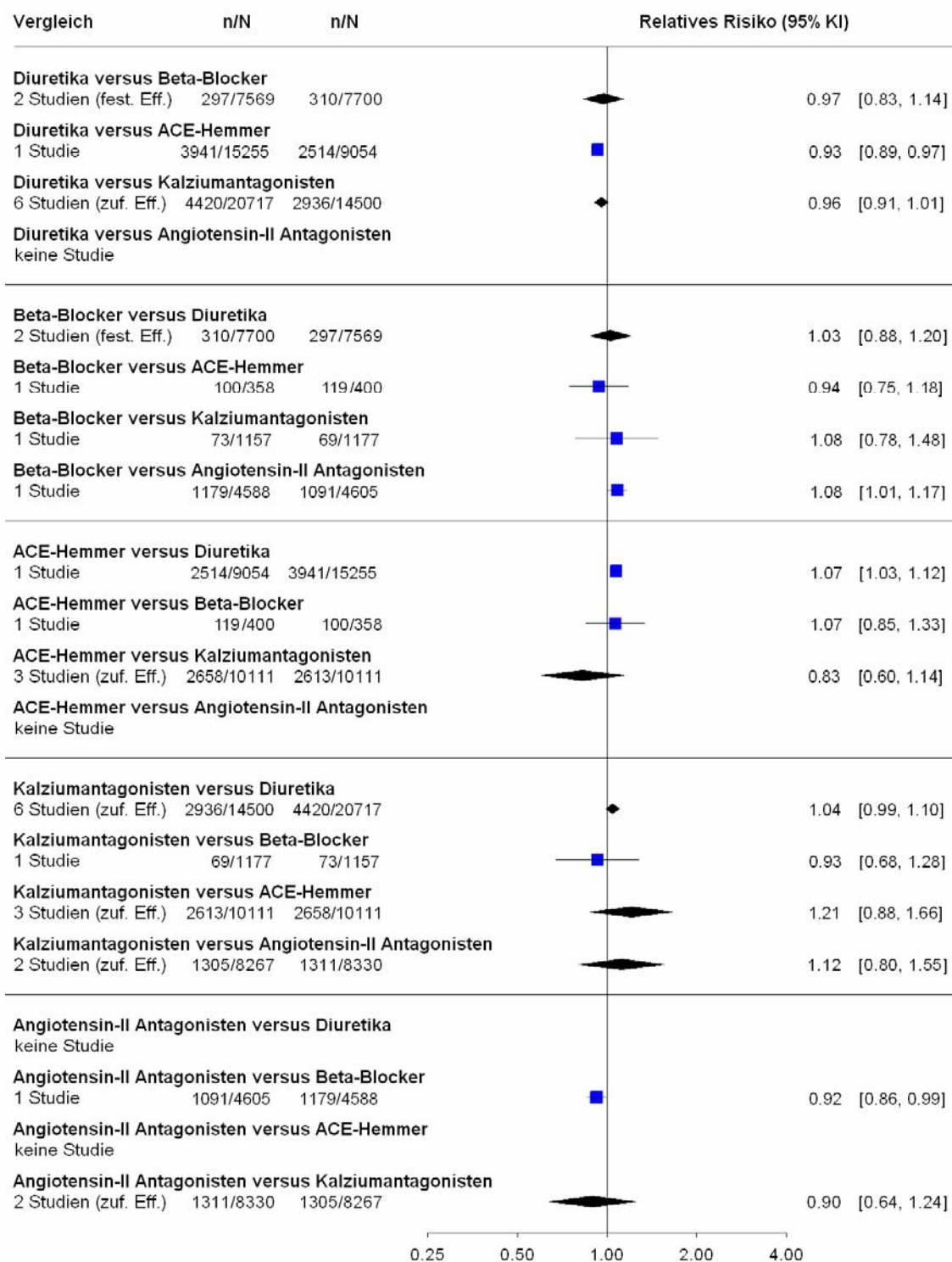


Abbildung 35: Zusammenfassende Darstellung aller vergleichenden Studien (inkl. Meta-Analysen oder Präsentation der Einzelstudien), kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt  
 n: Zahl der Patienten mit einem Ereignis des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, fest. Eff.: feste Effekte, zuf. Eff.: zufällige Effekte, 95 %-KI: Konfidenzintervall

### **5.3.3 Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität**

In den in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien fanden sich nur wenige Angaben zu gefäßbedingter nichtkardialer und nichtzerebraler Morbidität und Mortalität, wie z. B. Retinalblutung. Der Einfluss der untersuchten Antihypertensiva auf diesen Endpunkt konnte deshalb nicht bewertet werden.

### **5.3.4 Terminale Niereninsuffizienz**

Zu dem Therapieziel terminale Niereninsuffizienz fanden sich Angaben in 5 der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien. Die Ereignisraten zur terminalen Niereninsuffizienz werden im Detail in Anhang G dargestellt.

#### **Diuretika vs. ACE-Hemmer**

In der ALLHAT-Studie, wurden Patienten mit einem Serumkreatinin-Wert  $\geq 2$  mg/dl von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Die terminale Niereninsuffizienz, definiert als Tod durch Nierenerkrankung, Nierentransplantation oder Beginn einer Langzeitdialyse, war ein prädefiniertes Endpunkt. Hinsichtlich einer Rate von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz konnte weder für Diuretika noch für ACE-Hemmer eine Überlegenheit gezeigt werden (Lisinopril vs. Chlorthalidon: RR: 1,11; 95 %-KI [0,88; 1,38];  $p = 0,38$ ; Angaben zu Ereignissen siehe Anhang G). Für die ethnische Subgruppe der Afroamerikaner und jene der Diabetiker zeigten sich analog zum Ergebnis der Gesamtpopulation keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen den Wirkstoffgruppen. Für die weiteren prädefinierten Subgruppen wie Alter und Geschlecht werden keine Ergebnisse zur terminalen Niereninsuffizienz berichtet. In einer Publikation erfolgte post hoc eine Subgruppenauswertung, stratifiziert nach der Nierenfunktion am Studienbeginn in Gruppen mit normaler ( $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), leicht reduzierter (60–89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oder moderater bis schwerer ( $< 60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) Reduktion der glomerulären Filtrationsrate (GFR) [46]. Diese Auswertung zeigte, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz in Abhängigkeit von der Ausgangsnierenfunktion vorhanden war. Lediglich unter Diabetikern mit leicht reduzierter GFR entwickelte ein höherer Anteil in der Lisinoprilgruppe im Vergleich zur Chlorthalidongruppe (RR: 1,74; 95 %-KI [1,00; 3,01];  $p = 0,05$ ; Angaben zu Ereignissen siehe Anhang G) ein terminales Nierenversagen.

#### **Diuretika vs. Kalziumantagonisten**

Die terminale Niereninsuffizienz war ein präspezifizierter Endpunkt in der ALLHAT-Studie. Sie war definiert als Tod durch Nierenerkrankung, Nierentransplantation oder Beginn einer Langzeitdialyse. Patienten mit einem Serumkreatinin-Wert  $\geq 2$  mg/dl waren von der Teilnahme an der Studie ausgeschlossen. Hinsichtlich der Rate der Patienten mit einer

terminalen Niereninsuffizienz konnte für keine der Wirkstoffgruppen Diuretika vs. Kalziumantagonisten eine Überlegenheit gezeigt werden (Amlodipin vs. Chlorthalidon: RR: 1,12; 95 %-KI [0,89; 1,40];  $p = 0,33$ ). Für die ethnische Subgruppe der Afroamerikaner und jene der Diabetiker gab es keine statistisch signifikanten Abweichungen vom Ergebnis der Gesamtpopulation. Zu den weiteren prädefinierten Subgruppen wie Alter und Geschlecht wurden keine Ergebnisse zur terminalen Niereninsuffizienz berichtet. In der Publikation erfolgte eine Post-hoc-Subgruppenauswertung mit Stratifizierung nach der Nierenfunktion am Studienbeginn in Gruppen mit normaler ( $\geq 90$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>), leicht reduzierter (60-89 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) oder moderater bis schwerer ( $<60$  ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) Reduktion der GFR [46]. Diese Auswertung zeigte, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz vorhanden war. Nur bei Diabetespatienten mit leicht reduzierter GFR entwickelte ein höherer Anteil in der Amlodipingruppe im Vergleich zur Chlorthalidongruppe (RR: 1,72; 95 %-KI [1,01; 2,95];  $p = 0,05$ ) ein terminales Nierenversagen.

### **Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer**

Für den Wirkstoffgruppenvergleich Beta-Blocker mit ACE-Hemmern präsentierten sowohl die AASK- als auch die UKPDS-39-Studie Ergebnisse zum Auftreten einer terminalen Niereninsuffizienz. In der AASK-Studie mit afroamerikanischen Patienten mit hypertensiver Niereninsuffizienz zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen der Ramipril- und der Metoprololgruppe im Auftreten einer terminalen Niereninsuffizienz, definiert als die Notwendigkeit einer Dialyse oder Nierentransplantation. Dennoch wurde ein Trend zugunsten des ACE-Hemmers mit einer RRR von 22 % (95 %-KI [-10; 45];  $p = 0,16$ ) gezeigt. Auch der kombinierte Endpunkt aus Änderung der GFR (Reduktion der GFR um  $\geq 50$  % oder 25 ml/min/1,73 m<sup>2</sup>) und terminalem Nierenversagen zeigte keine statistisch signifikante Reduktion des Risikos unter der Behandlung mit Ramipril (RRR: 22 %; 95 %-KI [-2; 41];  $p = 0,07$ ). In der UKPDS-39-Studie an Patienten mit Typ-2-Diabetes fanden sich Angaben zum Nierenversagen. Die Ereignisrate mit 4 Patienten pro Gruppe war statistisch nicht signifikant unterschiedlich (RR: 0,91; 99 %-KI [0,15; 5,64];  $p = 0,90$ ; Angaben zu Ereignissen siehe Anhang G).

### **ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten**

In der ABCD-Studie wurde als primärer Endpunkt die Veränderung der 24-Stunden Kreatininclearance für den Vergleich einer intensiven vs. moderaten Blutdruckkontrolle angegeben. Beim Vergleich ACE-Hemmer (hier Enalapril) mit Kalziumantagonisten (hier Nisoldipin) fand sich nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 5 Jahren ein geschätzter Abfall der GFR von -9 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> in der Enalaprilgruppe und eine Abnahme von -8 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> in der Nisoldipingruppe. Der Unterschied war zwischen den beiden Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant.

## **Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten**

Laut einer Autorenantwort vom 19.09.2006 entwickelte in der VALUE-Studie (Wirkstoffvergleich: Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten) kein einziger Patient eine terminale Niereninsuffizienz.

### **Zusammenfassung terminale Niereninsuffizienz**

Zu diesem Therapieziel fanden sich Angaben in 5 der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien, wobei sich aus keinem der vorhandenen Vergleiche (Diuretika vs. ACE-Hemmer, Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer, ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten) Aussagen bezüglich der Überlegenheit einer Wirkstoffgruppe ableiten ließen.

### **5.3.5 Krankenhausaufenthalte**

In den in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien fanden sich keine Angaben zu Krankenhausaufenthalten. Der Einfluss der untersuchten Antihypertensiva auf diesen Endpunkt konnte deshalb nicht bewertet werden.

### **5.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens) und Therapiezufriedenheit**

#### **ACE-Hemmer vs. Beta-Blocker**

Auswertungen zur Lebensqualität werden nur für die AASK-Studie [47] berichtet. In dieser Studie wurden an ausschließlich afroamerikanischen Patienten mit bestehender chronischer Niereninsuffizienz die Effekte einer unterschiedlich intensiven Blutdrucksenkung („niedrige Blutdruckgruppe“, mittlerer arterieller Zielblutdruck  $\leq 92$  mm Hg vs. „Normal-Blutdruckgruppe“, mittlerer arterieller Zielblutdruck 102–107 mm Hg) und verschiedener antihypertensiver Substanzen, ACE-Hemmer vs. Beta-Blocker und Kalziumantagonisten, in einem faktoriellen doppelblinden Design verglichen. Die Kalziumantagonistengruppe ist aufgrund einer geringen Patientenzahl für diesen Bericht nicht relevant. Die berichteten Ergebnisse basieren auf dem „kombinierten körperlichen“ Score (Physical Health Composite Score (PHC)) und dem „kombinierten mentalen“ Score (Mental Health Composite Score (MHC)) des validierten Fragebogens, Short Form 36 (SF-36). Laut Analyseplan sollten ursprünglich die kombinierten Auswertungen aus dem SF-36 Fragebogen von Ware verwendet werden („Ware Physicals“ (PCS) und „Mental Composite Scores“ (MCS)). Initiale Berechnungen zeigten jedoch, dass die Ergebnisse des „Ware MHC score“ eine unstimmgige Repräsentation der Behandlungseffekte lieferten. Daher wurde eine von der RAND Corporation entwickelte, geringfügig veränderte, Variante des SF-36 verwendet. Ausgewertet wurden Vergleiche zu folgenden Endpunkten: initiale Änderungen des Health related quality of Life (HRQoL) Scores von Studienbeginn bis Jahr 1; Änderungen des HRQoL während der

ersten 4 Jahre (hier als Hauptendpunkt bezeichnet); sowie ein kombinierter Endpunkt, bestehend aus der Verminderung des PHC- oder MHC-Scores um mindestens 5 Punkte (entspricht 0,5 SD des Scores in der Gesamtbevölkerung) und dem Eintreten einer terminalen Niereninsuffizienz oder von Tod, jeweils während des ersten Beobachtungsjahres. Zusätzlich wurde die Rate der von Patienten selbst berichteten Symptome bewertet. Die Erhebung der HRQoL-Daten erfolgte zu Studienbeginn sowie bei jährlichen Visiten bis zum Jahr 4.

Um der Abnahme der Patientenzahl aufgrund des Erreichens der Endpunkte terminale Niereninsuffizienz (ESRD) und Tod Rechnung zu tragen, wurde für die Berechnung der Endpunkte „Initiale Änderungen der Lebensqualität“ und „Änderungen des HRQoL-Scores während der ersten 4 Jahre“ eine Analysemethode für zensierte Daten verwendet. Als Covariaten wurden in diesem Modell die 5 Faktoren Alter, Geschlecht, Herzerkrankung in der Anamnese, mittlerer arterieller Blutdruck und die Protein-Kreatinin-Ratio im Urin jeweils zum Zeitpunkt des Studienbeginns berücksichtigt.

Von den 1094 ursprünglich in die 3 Substanzvergleiche randomisierten Patienten standen nach dem ersten Jahr 886, nach 2 Jahren 829, nach 3 Jahren 772 und nach 4 Jahren 533 (49 %) für die Auswertung zur Verfügung. Insgesamt erreichten über den Beobachtungszeitraum von 4 Jahren 208 Patienten den Endpunkt ESRD oder Tod vor der vereinbarten Quality-of-Life(QoL)-Kontrolle. Der Anteil an Patienten mit inkompletten Fragebögen betrug zu jedem Zeitpunkt zwischen 17 % und 20 %. Eine Zuordnung der Patienten mit inkompletten Fragebögen zu den einzelnen Behandlungsgruppen ist nicht möglich.

Während es unter der Therapie mit Ramipril sowohl im Zeitraum vom Studienbeginn bis zur Kontrolle nach 1 Jahr als auch im Verlauf der ersten 4 Jahre zu einer Verbesserung des PHC-Scores, und damit zu einer Verbesserung der eingeschätzten Lebensqualität kam, verschlechterte sich dieser in beiden Beobachtungszeiträumen in der Metoprololgruppe. Der Unterschied der Veränderungen zwischen den Behandlungsgruppen betrug für die Zeitspanne 1 Jahr  $2,08 \pm 0,56$  Punkte und für die ersten 4 Jahre  $1,60 \pm 0,44$  Punkte. Die gefundenen Unterschiede waren jeweils statistisch signifikant ( $p < 0,01$ ). Auch für den MHC-Score zeigte die vorliegende Studie für die Therapie mit Ramipril eine Verbesserung der Lebensqualität, während der Score in der Metoprololgruppe sank. Die Unterschiede betragen für den Zeitraum Studienbeginn bis 1 Jahr  $1,89 \pm 0,62$  Punkte und während der ersten 4 Jahre  $1,48 \pm 0,48$  Punkte. Das Ausmaß der Unterschiede war jeweils statistisch signifikant ( $p < 0,01$ ). Für die Änderung über die ersten 4 Jahre (Hauptendpunkt) wurde von den Autoren die „effect size“, das Verhältnis des beobachteten mittleren Unterschieds des PHC zur SD des Scores in der Gesamtbevölkerung, berechnet. Dieses betrug 15 % der SD und lag damit, wie die Autoren selbst berichten, unter der „effect size“ von 0,2, die als Schwellenwert für einen kleinen wichtigen Effekt angenommen wird. Für den kombinierten Endpunkt (Senkung des MHC oder PHC Scores um mindestens 5 Punkte und/oder Erreichen eines der beiden

Endpunkte ESRD oder Tod) für den Zeitraum Studienbeginn bis 1 Jahr wurde ebenfalls eine Reduktion in der Gruppe der mit Ramipril behandelten Patienten im Vergleich zur Gruppe mit Metoprololtherapie gefunden: Das Odds Ratio für MHC betrug 0,74 (95 %-KI [0,53; 1,03]) und für den PHC 0,67 (95 %-KI [0,47; 0,94]), jeweils Ramipril vs. Metoprolol.

Die vorliegende Studie gibt somit Hinweise darauf, dass sich die Lebensqualität bei afroamerikanischen Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz durch eine antihypertensive Therapie mit dem ACE-Hemmer Ramipril gegenüber der Therapie mit dem Beta-Blocker Metoprolol besser erhalten lässt. Dabei könnte einerseits eine schwächere Blutdrucksenkung durch den ACE-Hemmer, andererseits aber auch eine stärkere Senkung der Herzfrequenz durch den Beta-Blocker eine Rolle spielen. Allerdings scheint die klinische Bedeutung der gefundenen Änderungen nur gering zu sein. Auch die Übertragbarkeit auf die typische europäische Bevölkerung ist fraglich.

### **Kalziumantagonisten vs. Diuretika**

Eine Auswertung zur Lebensqualität steht nur für die NICS-EH-Studie [48] zur Verfügung. In dieser Studie wurde in einem doppelblinden Design die antihypertensive Therapie mit einem Kalziumantagonisten (Nifedipin) und jene mit einem Thiazid-Diuretikum (Trichlormethiazid) jeweils als Antihypertensiva der ersten Wahl an älteren Patienten (mittleres Alter 70 Jahre zu Studienbeginn) in Japan miteinander verglichen. Als Instrument diente ein QoL-Fragebogen, der folgende 9 Kategorien umfasste: Symptome generell, Symptome physisch, allgemeines Wohlbefinden und Lebenszufriedenheit, Fähigkeit zu beruflicher Leistung und Zufriedenheit im Beruf, Schlafskala, sexuelle Funktion, emotionaler Zustand, kognitive Funktion und soziale Aktivitäten. Diese Kategorien waren jeweils in weitere Elemente (insgesamt 28) unterteilt. Den Antworten wurden 2 (höchste Wertung), 1 oder 0 (niedrigste Wertung) Punkte zugeordnet und daraus ein Score berechnet. Ob der benutzte Fragebogen bereits validiert war, geht aus der vorliegenden Publikation nicht hervor. Die eingeschlossenen Patienten wurden gebeten, die Fragebögen jeweils zu Studienbeginn und danach alle 6 Monate über eine Follow-up-Periode von 5 Jahren auszufüllen. Vergleiche werden angestellt für das Auswertungsergebnis (score) für jedes Element (item), den mittleren Score aller Elemente (Gesamtscore) und den mittleren Score für jede Kategorie, jeweils zwischen Beginn und Ende der Studie. Zusätzlich werden die Unterschiede ( $\Delta$ ) der o. g. Scores (d. h. Unterschiede im Score für jedes Item, Unterschiede des mittleren Gesamtscores sowie Unterschiede der mittleren Scores für jede Kategorie) zwischen den Behandlungsgruppen verglichen.

Von den ursprünglich 429 randomisierten Patienten (215 zum Kalziumantagonisten und 214 zum Diuretikum) standen QoL-Daten für 176 Patienten (82 %) der Kalziumantagonistengruppe und für 160 Patienten (75 %) der Diuretikagruppe für die Auswertungen zur Verfügung. Für den Gesamtscore konnten weder zum Zeitpunkt Studienbeginn noch zum Zeitpunkt Studienende statistisch signifikante Unterschiede



zwischen den Therapiearmen gefunden werden. Auch die Änderung des Scores von Baseline bis Studienende zeigte keinen statistisch signifikanten Vorteil für eine der Therapien. Im Rahmen der Auswertung der einzelnen Kategorien fand sich für die Therapie mit dem Kalziumantagonisten eine statistisch signifikante Reduktion des Punktescores für die Kategorie „kognitive Funktion“ von  $1,13 \pm 0,63$  auf  $1,03 \pm 0,64$ . Unter der Diuretikatherapie unterschieden sich die Scores für 3 Kategorien, „Symptome generell“  $1,46 \pm 0,49$  auf  $1,37 \pm 0,53$ , „Schlafskala“  $1,50 \pm 0,53$  auf  $1,42 \pm 0,41$ , „sexuelle Funktion“  $0,74 \pm 0,63$  auf  $0,55 \pm 0,54$ , statistisch signifikant im Studienverlauf. Eine statistisch signifikante Verbesserung im Studienverlauf wird für das Element (item) „Kopfschmerz“ sowohl für die Kalziumantagonistengruppe als auch die Diuretikagruppe berichtet. Weiter waren unter der Kalziumantagonistentherapie die Scores für die Elemente „vitality“ und „memory“ und in der Diuretikagruppe jenes für „interest in the opposite sex“ am Studienende gegenüber dem Studienbeginn statistisch signifikant vermindert. Im direkten Gruppenvergleich der Elemente unterschieden sich die Änderungen im Verlauf der Studien nur für 1 Item („Fähigkeit einzuschlafen“) statistisch signifikant zwischen den Gruppen. Eine klinische Relevanz der gefundenen Unterschiede erscheint äußerst unwahrscheinlich. Weiter scheint es kaum möglich, Ergebnisse aus einer Untersuchung an japanischen Patienten auf europäische Verhältnisse zu übertragen. Ebenso sind die Ergebnisse nicht ohne Weiteres auf jüngere Patientengruppen anzuwenden.

### **Zusammenfassung**

Ergebnisse zur Änderung der Lebensqualität unter antihypertensiver medikamentöser Therapie liegen nur zu 2 Substanzvergleichen, ACE-Hemmer vs. Beta-Blocker und Kalziumantagonisten vs. Diuretika, und hier jeweils nur aus 1 Untersuchung vor.

Die AASK-Studie fand eine statistisch signifikant bessere Erhaltung von Teilbereichen der Lebensqualität für die Therapie mit dem ACE-Hemmer Ramipril gegenüber Metoprolol. In der NICS-EH-Studie zeigten sich für den Gesamtscore der Lebensqualität keine Unterschiede zwischen dem Kalziumantagonisten Nicardipin und dem Diuretikum Trichlormethiazid. In der NICS-EH-Studie kam es unter Nicardipin zu einer statistisch signifikanten Verschlechterung der Werte für eine Subskala des Fragebogens, während sich unter Trichlormethiazid 3 Subskalen verschlechterten. Die gefundenen Unterschiede waren in beiden Studien aber gering und klinisch von untergeordneter Bedeutung. Zusätzlich scheint die Übertragung der Ergebnisse dieser Studien auf die europäische Bevölkerung nicht möglich.

In den Studien, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingingen, wurden keine Daten zur Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie erhoben. Ein Vergleich der Zufriedenheit der Patienten mit den untersuchten Therapieoptionen kann deshalb nicht vorgenommen werden.

### **5.3.7 Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

Die Darstellung unerwünschter Arzneimittelwirkungen erfolgte in den Publikationen jeweils im Rahmen der Beschreibung der in den Studien beobachteten unerwünschten Ereignisse. In allen in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien fanden sich Angaben zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen. Die berichteten Ereignisse waren in den einzelnen Studien sehr unterschiedlich und wurden sehr häufig ohne statistische Kenngrößen präsentiert. Die Angaben zu unerwünschten Ereignissen und zu Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse wurden, soweit vorhanden, in Tabelle 14 zusammengefasst.

#### **5.3.7.1 Diabetesmanifestation**

Angaben zur Diabetesmanifestation finden sich in 4 der eingeschlossenen Studien zu den in der Folge berichteten Wirkstoffvergleichen.

##### **Diuretika vs. ACE-Hemmer**

Die in der ALLHAT-Studie berichteten Daten zur Diabetesmanifestation beruhen auf jenen Patienten, die am Studienbeginn keinen Diabetes in der Anamnese aufwiesen und bei welchen zu diesem Zeitpunkt auch ein Nüchternblutzuckerwert erhoben wurde und dieser  $< 126$  mg/dl betrug (45 % der randomisierten Patienten je Behandlungsgruppe). In der Nachbeobachtung zum Zeitpunkt 4 Jahre fanden sich unter den Patienten, für die 4-Jahres-Daten zur Verfügung standen, 302 (11,6 %) in der Chlorthalidongruppe und 119 (8,1 %) in der Lisinoprilgruppe mit einer Nüchternblutzuckererhöhung von  $\geq 126$  mg/dl.

Die Unterschiede zwischen der Diuretika- und der ACE-Hemmer-Gruppe waren statistisch signifikant ( $p < 0,001$ ).

Im November 2006, nach Abschluss der systematischen Suche, erschien eine Publikation [49] mit detaillierter Darstellung der Diabetesmanifestation und des damit assoziierten Risikos schwerwiegender Ereignisse (detaillierte Ausführungen siehe Abschnitt 6 „Diskussion“). Diese Analyse beinhaltete zusätzlich Patienten ohne bekannten Diabetes mellitus, für die es am Studienbeginn zwar keine Nüchternblutzuckermessung, jedoch eine Spontanmessung mit BZ-Werten  $< 110$  mg/dl gab. Es wurden nur Patienten berücksichtigt, bei denen im Rahmen der Nachbeobachtung zumindest ein Mal eine Nüchternblutzuckermessung erfolgte (28-30 % der randomisierten Patienten je Behandlungsgruppe). Die Ergebnisse in dieser Publikation bezüglich der Diabetesmanifestation im 4-Jahres-Vergleich (11,0 % Chlorthalidon vs. 7,8 % Lisinopril;  $p < 0,001$ ) blieben weitgehend unverändert im Vergleich zur Auswertung in der Hauptpublikation.

### **Diuretika vs. Kalziumantagonisten**

Die in der ALLHAT-Studie berichteten Daten zur Diabetesmanifestation beruhen auf jenen Patienten, die am Studienbeginn keinen Diabetes in der Anamnese aufwiesen und bei welchen zu diesem Zeitpunkt ein Nüchternblutzuckerwert erhoben wurde und dieser  $< 126$  mg/dl betrug (45 % der randomisierten Patienten je Behandlungsgruppe). In der Nachbeobachtung zum Zeitpunkt 4 Jahre fanden sich unter den Patienten, für die 4-Jahres-Daten zur Verfügung standen, 302 (11,6 %) in der Chlorthalidongruppe und 154 (9,8 %) in der Amlodipingruppe mit einer Nüchternblutzuckererhöhung von  $\geq 126$  mg/dl. Die Unterschiede zwischen der Diuretika- und der Kalziumantagonistengruppe waren statistisch signifikant ( $p = 0,04$ ).

Die Ergebnisse in der ALLHAT-Publikation 2006 [49] bezüglich der Diabetesmanifestation im 4-Jahres-Vergleich (11,0 % Chlorthalidon vs. 9,3 % Amlodipin;  $p = 0,01$ ), bleiben weitgehend unverändert im Vergleich zur Auswertung in der Hauptpublikation.

In der NICS-EH-Studie wurde berichtet, dass 4 Patienten in der Diuretikagruppe vs. kein Patient in der Kalziumantagonistengruppe einen Diabetes mellitus entwickelten. Detaillierte Angaben zu Diagnosekriterien fehlen.

In der INSIGHT-Studie wurde die Diagnose Diabetes mellitus gemäß den Diabetesdiagnosekriterien der WHO 1985 gestellt. Die Inzidenz für Diabetes mellitus in der Subgruppe der Patienten ohne Diabetes mellitus zu Studienbeginn war mit 176 Patienten (5,6 %) in der Diuretika- vs. 136 Patienten (4,3 %) in der Kalziumantagonistengruppe statistisch signifikant unterschiedlich ( $p = 0,023$ ). Unter den neudiagnostizierten Patienten mit Diabetes mellitus war der Anteil mit einem primären Ereignis (kardiovaskulärer Tod, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz oder Insult) mit 0,2 % in der Diuretikagruppe (6 Patienten) und 0,2 % in der Kalziumantagonistengruppe (5 Patienten) gleich hoch.

### **Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer**

Die AASK-Studie berichtet in einer Post-hoc-Auswertung über die Inzidenz eines Diabetes mellitus [50]. Aus dieser Studie wurden alle Patienten mit einem bekannten Diabetes mellitus zu Studienbeginn ausgeschlossen (Diagnosekriterien der National Diabetes Data Group 1979, Nüchternblutzucker  $\geq 140$  mg/dl oder zufälliger Blutzuckerwert  $> 200$  mg/dl). Für die Berechnung der Diabetesmanifestation wurden nur jene Patienten herangezogen, die auch nach den neuen Diagnosekriterien (Nüchternblutzuckerwert  $\geq 126$  mg/dl) zu Studienbeginn keine Diabetespatienten waren. Ein neudiagnostizierter Diabetes mellitus wurde festgestellt, wenn der Nüchternblutzuckerwert bei mindestens einer Follow-up Untersuchung  $\geq 126$  mg/dl war oder die Diagnose für die Erkrankung in einem lokalen Zentrum gestellt wurde. In der Beta-Blocker-Gruppe entwickelten 70 Patienten (0,045 Ereignisse/Patientenjahr) einen Diabetes mellitus. In der ACE-Hemmer-Gruppe waren es mit 45 Patienten (0,028

Ereignisse/Patientenjahr) statistisch signifikant weniger (RR für Ramipril: 0,53 (95 %-KI [0,36; 0,78];  $p = 0,001$ ).

### **Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten**

Im Wirkstoffgruppenvergleich Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten erfasste die LIFE-Studie die Inzidenz für Diabetes mellitus gemäß den Diabetesdiagnosekriterien der WHO 1985. Statistisch signifikant weniger Patienten in der Losartangruppe (241 von 4019 Patienten; 6 %) vs. der Atenololgruppe (319 von 3979 Patienten; 8 %) entwickelten einen Diabetes mellitus (HR: 0,75; 95 %-KI [0,63; 0,88];  $p = 0,001$ ).

Dieser Unterschied blieb auch nach Adjustierung für den Grad der linksventrikulären Hypertrophie und den Framingham-Risiko-Score unverändert.

### **Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten**

Angaben zur Diabetesmanifestation finden sich in 2 Publikationen zur VALUE-Studie. Diese Studie verglich Kalziumantagonisten mit Angiotensin-II-Antagonisten. In der Veröffentlichung im Lancet 2004 [29] wurden für die Diabetesdiagnose zu Studienbeginn die alten WHO-Kriterien von 1985 (Nüchternblutzucker  $\geq 140$  mg/dl) verwendet. Insgesamt wiesen 10 422 von 15 245 Patienten zu Studienbeginn keinen Diabetes mellitus auf. Unklar bleibt jedoch, wie die Diabetesmanifestation am Studienende erfasst wurde, da innerhalb eines Absatzes einerseits die Kriterien der WHO 1999 (Nüchternblutzucker  $\geq 126$  mg/dl) und andererseits die WHO-Kriterien 1985 (Nüchternblutzucker  $\geq 140$  mg/dl) als Diagnosekriterium beschrieben wurden. Mit 690 (13,1 %) Patienten in der Valsartangruppe vs. 845 (16,4 %) Patienten in der Amlodipingruppe (Odds Ratio 0,77; 95 %-KI [0,69; 0,86];  $p < 0,0001$ ) war die Diabetesmanifestation unter Angiotensin-II-Antagonisten statistisch signifikant niedriger als unter Kalziumantagonisten.

In der Publikation im Journal of Hypertension 2006 [51] wurden post hoc bereits für die Baseline die neuen Diabetesdiagnosekriterien von 1999 verwendet. Damit reduzierte sich die Anzahl der Patienten ohne Diabetes mellitus zu Studienbeginn von zuvor insgesamt 15 245 Patienten auf in dieser Auswertung 5032 in der Valsartangruppe und 4963 Patienten in der Amlodipingruppe. Aus dieser Veröffentlichung war klar ersichtlich, dass auch für die Auswertung am Studienende die neuen WHO-Kriterien von 1999 herangezogen wurden. Es entwickelten mit 580 (11,5 %) statistisch signifikant weniger Patienten in der Angiotensin-II-Antagonistengruppe als in der Amlodipingruppe mit 718 (14,5 %) Patienten einen Diabetes mellitus (OR: 0,77; 95 %-KI [0,69; 0,87];  $p < 0,0001$ ).

In der Zusammenschau dieser beiden Publikationen kann aufgrund der hohen Zahl an neu diagnostizierten Patienten mit Diabetes mellitus in der Lancet-Publikation 2004 davon ausgegangen werden, dass hier am Studienende ebenfalls die neuen Diagnosekriterien der

WHO aus dem Jahr 1999 herangezogen wurden. Trotz geänderter Diagnosekriterien blieb das Ergebnis in den Publikationen unverändert.

### **Zusammenfassung Diabetesmanifestation**

Zusammenfassend lässt sich ableiten, dass während einer Behandlung mit Diuretika die Rate der Diabetesmanifestation im Vergleich zu einer Behandlung mit ACE-Hemmern und Kalziumantagonisten erhöht war. Der ACE-Hemmer zeigte im Vergleich zum Beta-Blocker eine geringere Inzidenz. Die Angiotensin-II-Antagonisten wiesen sowohl im Vergleich zu den Kalziumantagonisten als auch im Vergleich zu den Beta-Blockern eine geringere Diabetesmanifestation auf.

#### **5.3.7.2 Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

##### **Diuretika vs. Beta-Blocker**

In keiner der beiden zu diesem Wirkstoffvergleich vorhandenen Studien fanden sich Angaben zur Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse. In der HAPPHY-Studie haben 2,4 % der Patienten in der Diuretikagruppe und 2,0 % in der Beta-Blocker-Gruppe die Therapie wegen unerwünschter Ereignisse abgebrochen. Detaillierte Angaben zu Symptomen finden sich zu jenen Patienten (81 % in der Diuretika- und 82 % in der Beta-Blocker-Gruppe), für die am Studienbeginn und nach 12 Monaten ein komplett ausgefüllter Fragebogen vorlag. In dieser Teilgruppe wiesen 17 % unter Diuretikatherapie bzw. 19 % unter Beta-Blocker-Therapie therapieassoziierte Symptome auf ( $p < 0,001$ ). Angaben für die Gesamtpopulation in dieser Studie finden sich zu pathologischen Änderungen der Laborwerte, wobei sowohl Hypokaliämien als auch Hyperurikämien in der Diuretikagruppe bei einem signifikant höheren Patientenanteil auftraten.

In der MRC-Studie haben mehr Patienten der Beta-Blocker-Gruppe die Studie wegen Atemnot, Lethargie und Auftreten des Raynaud-Phänomens abgebrochen. In der Diuretikagruppe haben mehr Patienten die Studie wegen Impotenz, Gicht und gestörter Glukosetoleranz vorzeitig beendet. Es finden sich keine Angaben, ob diese Unterschiede zwischen den Gruppen statistisch signifikant waren.

##### **Diuretika vs. ACE-Hemmer**

Es fanden sich keine Angaben zur Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse in der ALLHAT-Studie. Es ist jedoch detailliert beschrieben, dass zum Zeitpunkt 5 Jahre 15,0 % der Therapieabbrüche in der Chlorthalidongruppe und 18,1 % der Therapieabbrüche in der Lisinoprilgruppe aufgrund symptomatischer Ereignisse erfolgten. Die Anzahl anderer Nebenwirkungen wie pathologischer Änderungen von Laborwerten belief sich auf 3,8 % vs. 2,3 % in der Chlorthalidon- vs. der Lisinoprilgruppe, bezogen auf die Gesamtzahl der Therapieabbrecher ( $n = 1873$  vs.  $n = 1399$ ) in den jeweiligen Gruppen.

Im Einzelnen wurde außerdem über stationär behandelte gastrointestinale Blutungen, die zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich waren, das Auftreten von Angioödemem mit einer statistisch signifikant höheren Ereignisrate in der ACE-Hemmer-Gruppe und einen durch ein Angioödem bedingten Todesfall in dieser Gruppe berichtet. Daten zur Hypokaliämie fanden sich zum Studienzeitpunkt 4 Jahre für ca. die Hälfte der ursprünglich eingeschlossenen Patienten mit einem statistisch signifikant höheren Anteil an Patienten mit Hypokaliämie in der Chlorthalidongruppe (707 von 8315 Patienten; 8,5 %) vs. der Lisinoprilgruppe (37/4616 Patienten; 0,8 %;  $p < 0,001$ ).

### **Diuretika vs. Kalziumantagonisten**

Von den 6 in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien zum Vergleich dieser Wirkstoffgruppen berichteten 3 über die Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse. Lediglich in der INSIGHT-Studie waren die Zahlen der Patienten mit Ereignissen mit 49 % in der Kalziumantagonisten- vs. 42 % in der Diuretikagruppe statistisch signifikant unterschiedlich. Aus der ALLHAT-Studie ist zu entnehmen, dass zum Zeitpunkt 5 Jahre 15,0 % der Therapieabbrüche in der Chlorthalidongruppe und 16,4 % der Therapieabbrüche in der Amlodipingruppe aufgrund symptomatischer Ereignisse erfolgten. Die Anzahl anderer Nebenwirkungen wie pathologischer Änderungen von Laborwerten in der ALLHAT-Studie belief sich auf 3,8 % vs. 1,6 % in der Chlorthalidon- vs. der Amlodipingruppe bezogen auf die Gesamtzahl der Therapieabbrecher ( $n = 1873$  vs.  $n = 1052$ ) in den jeweiligen Gruppen.

Insgesamt berichteten die Patienten in der jeweiligen Kalziumantagonistengruppe häufiger über Ödeme und Kopfschmerzen. Weitere Angaben finden sich zu Schwäche, Müdigkeit, Benommenheit und Depression, wobei sich die Ergebnisse zwischen den einzelnen Studien abwechselnd einmal zugunsten der Diuretika aber auch zugunsten der Kalziumantagonisten unterscheiden.

In der INSIGHT-Studie wurde statistisch signifikant häufiger eine Flushsymptomatik in der Kalziumantagonistengruppe beobachtet. Außerdem kam es in der Diuretikagruppe statistisch signifikant häufiger als in der Kalziumantagonistengruppe zum Auftreten einer Gichtsymptomatik.

In der VHAS-Studie litten Patienten in der Kalziumantagonistengruppe häufiger an Obstipation. Weiter wurde über pathologische Änderungen der Laborwerte berichtet, besonders über die Hypokaliämie und die Hyperurikämie, die in der Diuretikagruppe häufiger waren. Daten zur Hypokaliämie fanden sich auch in der ALLHAT-Studie zum Studienzeitpunkt 4 Jahre für ca. die Hälfte der ursprünglich eingeschlossenen Patienten mit einem statistisch signifikant höheren Anteil an Patienten mit Hypokaliämie in der Chlorthalidongruppe (707 von 8315 Patienten; 8,5 %) vs. der Amlodipingruppe (93/4919 Patienten; 1,9 %;  $p < 0,001$ ). Die INSIGHT-Studie gibt an, dass eine Hyperglykämie statistisch signifikant häufiger in der Diuretikagruppe beobachtet wurde

### **Diuretika vs. Angiotensin-II-Antagonisten**

Zu dem Wirkstoffgruppenvergleich Diuretika vs. Angiotensin-II-Antagonisten fanden sich keine relevanten in die Nutzenbewertung einzuschließenden Studien.

### **Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer**

Keine der beiden Studien berichtete über die Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse. Laut Angaben im Text der AASK-Studie war die Anzahl der Patienten mit symptomatischen Ereignissen in beiden Gruppen gleich verteilt. In der Publikation der UKPDS-39-Studie sind jedoch lediglich die unerwünschten Ereignisse der Patienten, die die Therapie abgebrochen haben, dargestellt und im Folgenden berücksichtigt. In beiden Studien wurde statistisch signifikant häufiger über Husten in der ACE-Hemmer-Gruppe im Vergleich zur Beta-Blocker-Gruppe berichtet. In der AASK-Studie wurden Angioödeme statistisch signifikant häufiger in der ACE-Hemmer-Gruppe beobachtet. In der Beta-Blocker-Gruppe kam es jedoch, wie in der UKPDS-39-Studie berichtet, statistisch signifikant häufiger zu einem Bronchospasmus sowie einem Kältegefühl in den Extremitäten oder einer Claudicatio intermittens. Angaben zu Benommenheit, Kopfschmerz, Depression, Schwindel und Impotenz unterschieden sich im Gruppenvergleich nicht statistisch signifikant.

### **Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten**

In der ELSA-Studie gab es eine zusammengefasste Angabe zu den schwerwiegenden Ereignissen (tödliche oder lebensbedrohliche Ereignisse, notwendig werdender oder verlängerter Krankenhausaufenthalt, Behinderung oder Unfähigkeit, Laborabnormalitäten, die schwere klinische Probleme verursachen oder relevante Zeichen oder Symptome). Diese waren statistisch nicht signifikant unterschiedlich zwischen der Beta-Blocker- und der Kalziumantagonistengruppe.

### **Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten**

In der LIFE-Studie war der Anteil der Patienten, die aufgrund unerwünschter Ereignisse, sowie jener Anteil der Patienten, die aufgrund von unerwünschten Ereignissen, die als mit der Studienmedikation im Zusammenhang stehend gewertet wurden, die Therapie abgebrochen haben, in der Beta-Blocker-Gruppe im Vergleich zur Angiotensin-II-Antagonisten-Gruppe statistisch signifikant höher. Ein Großteil der berichteten unerwünschten Ereignisse wie Bradykardie, periphere Ödeme, Pneumonien, Dyspnoe, Abgeschlagenheit, sexuelle Dysfunktion und Kältegefühl in den Extremitäten trat statistisch signifikant häufiger in der Beta-Blocker-Gruppe auf. Lediglich Hypotension und Rückenschmerzen wurden statistisch signifikant häufiger in der Angiotensin-II-Antagonisten-Gruppe beschrieben. Pathologische Änderungen der Laborwerte wie Albuminurie und Hyperglykämie fanden sich statistisch signifikant häufiger in der Beta-Blocker-Gruppe.

### **ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten**

Es fanden sich keine Angaben zur Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse in der ALLHAT-Studie. Es ist jedoch detailliert beschrieben (Daten wurden nicht in Tabelle 14 präsentiert, da sie nicht für den gesamten Studienzeitraum erhoben wurden), dass zum Zeitpunkt 5 Jahre 18,1 % der Therapieabbrüche in der ACE-Hemmer-Gruppe (hier Lisinopril) und 16,4 % der Therapieabbrüche in der Kalziumantagonistengruppe (hier Amlodipin) aufgrund symptomatischer Ereignisse erfolgt sind. Die Anzahl anderer Nebenwirkungen wie pathologischer Änderungen der Laborwerte belief sich auf 2,3 % vs. 1,6 % in der Lisinopril- vs. der Amlodipingruppe, bezogen auf die Gesamtzahl der Therapieabbrecher (n = 1399 vs. n = 1052) in den jeweiligen Gruppen. Mehr Patienten in der ACE-Hemmer-Gruppe der ALLHAT-Studie erlitten eine stationär behandelte gastrointestinale Blutung sowie Angioödeme mit einem durch ein Angioödem bedingten Todesfall in dieser Gruppe. Daten zur Hypokaliämie fanden sich zum Studienzeitpunkt 4 Jahre für ca. die Hälfte der ursprünglich eingeschlossenen Patienten mit einem höheren Anteil an Patienten mit Hypokaliämie in der Amlodipingruppe (93/4919 Patienten; 1,9 %) vs. der Lisinoprilgruppe (37/4616 Patienten; 0,8 %). Angaben zur statistischen Signifikanz finden sich nicht.

In der ABCD-Studie unterschied sich die Anzahl unerwünschter Ereignisse nicht statistisch signifikant zwischen den Gruppen. In der JMIB-B-Studie brach ein statistisch signifikant höherer Anteil an Patienten in der ACE-Hemmer-Gruppe die Therapie aufgrund eines unerwünschten Ereignisses ab. In der Kalziumantagonistengruppe kam es statistisch signifikant häufiger zu einem durch Hypotonie bedingten Studienabbruch. Weiter traten in der Kalziumantagonistengruppe in den beiden letztgenannten Studien Ödeme gehäuft auf, wobei der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen in der JMIB-B-Studie statistisch signifikant war. Generell berichteten die Patienten in der ACE-Hemmer-Gruppe häufiger über Husten, wiederum mit statistischer Signifikanz in der JMIB-C-Studie. Statistisch signifikant mehr Patienten der Kalziumantagonistengruppe in der ABCD-Studie gaben Kopfschmerzen an und statistisch signifikant weniger Patienten in der Kalziumantagonistengruppe haben diese Studie wegen unkontrollierter Hypertonie vorzeitig beendet. Abbrecher wegen Gesichtserödem und Flush kamen in der JMIB-B statistisch signifikant häufiger in der mit Kalziumantagonisten behandelten Gruppe vor.

### **ACE-Hemmer vs. Angiotensin-II-Antagonisten**

Zu dem Wirkstoffgruppenvergleich ACE-Hemmer vs. Angiotensin-II-Antagonisten fanden sich keine relevanten in die Nutzenbewertung einzuschließenden Studien.

### **Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten**

In keiner der beiden zu dem Vergleich von Kalziumantagonisten mit Angiotensin-II-Antagonisten eingeschlossenen Studien fanden sich Angaben zur Gesamtzahl unerwünschter



Ereignisse. In der VALUE-Studie wird jedoch berichtet, dass 12,9 % der Patienten in der Kalziumantagonisten- vs. 11,9 % in der Angiotensin-II-Antagonisten-Gruppe aufgrund unerwünschter Ereignisse die Therapie abgebrochen haben. Weiter wurde in der VALUE-Studie über ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten von Angina Pectoris, Synkopen, Vorhofflimmern, Diarrhoe, Kopfschmerz und Benommenheit in der Angiotensin-II-Antagonisten-Gruppe berichtet. In der Kalziumantagonistengruppe kam es in der VALUE-Studie häufiger zu peripheren Ödemen und einer Hypokaliämie. In der MOSES-Studie unterschieden sich die berichteten unerwünschten Ereignisse wie Schwindel/Hypotonie und Stoffwechselstörung zwischen den Behandlungsgruppen nicht statistisch signifikant.

### **Unerwünschte Ereignisse, sexuelle Funktionsstörung**

In 7 der eingeschlossenen Studien umfassten die Angaben zu unerwünschten Ereignissen auch Informationen über sexuelle Funktionsstörungen (Tabelle 14). Lediglich die LIFE-Studie berichtet über ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten sexueller Funktionsstörung in der Beta-Blocker- vs. der Angiotensin-II-Antagonisten-Gruppe (5 % vs. 4 %;  $p = 0,009$ ). Im Vergleich Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer war in der UKPDS-39-Studie der Unterschied der Raten der Patienten, die aufgrund von Impotenz die Therapie abgebrochen haben, statistisch nicht signifikant (2 % vs. 0 %;  $p = 0,057$ ) und in der AASK-Studie war der Anteil der Patienten pro Patientenjahr mit sexueller Dysfunktion in der ACE-Hemmer-Gruppe vs. der Beta-Blocker-Gruppe sogar höher (29 % vs. 25 %), wobei der Unterschied laut Erläuterung im Text nicht statistisch signifikant war. Im Vergleich zum Diuretikum war die Abbruchrate aufgrund einer Impotenz in der Beta-Blocker-Gruppe laut MRC-Studie geringer, wobei Angaben zur statistischen Signifikanz fehlen. Die beiden Wirkstoffgruppen Diuretikum und Kalziumantagonisten waren hinsichtlich des Auftretens einer Impotenz vergleichbar. Die in der ABCD-Studie angegebene Anzahl der Patienten in der Kalziumantagonisten- bzw. ACE-Hemmer-Gruppe, die über Impotenz berichtet, war mit 2 in jeder Gruppe identisch.

### **Zusammenfassung der weiteren unerwünschten Ereignisse**

In der Zusammenschau der berichteten Ergebnisse zeigte sich generell eine mangelhafte Datenlage hinsichtlich der Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse, schwerer unerwünschter sowie therapieassoziierter Ereignisse. Für keine der untersuchten Wirkstoffsubstanzen lässt sich daraus ein klarer statistischer Vorteil hinsichtlich eines vorteilhafteren Nebenwirkungsprofils ableiten. Überwiegend handelte es sich um reversible unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen.

Für die einzelnen Wirkstoffgruppen lassen sich einige wenige typische Nebenwirkungen zusammenfassen.

**Diuretika:** Die Diuretika führen im Vergleich zu anderen Wirkstoffgruppen gehäuft zu pathologischen Veränderungen der Laborwerte, besonders zu einer Hypokaliämie und einer

Hyperurikämie. Ebenso berichten die Patienten in den Diuretikagruppen häufiger über Gichtsymptome.

**Beta-Blocker:** Patienten in der Beta-Blocker-Gruppe gaben gehäuft ein Kältegefühl in den Extremitäten sowie Dyspnoe an und brachen häufiger die Therapie aufgrund von Dyspnoe und Bronchospasmus ab. Weiter kamen gehäuft Bradykardie und periphere Ödeme vor.

**ACE-Hemmer:** Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen in der ACE-Hemmer-Gruppe waren Husten und das Auftreten von Angioödemem.

**Kalziumantagonisten:** In der Kalziumantagonistengruppe kam es gehäuft zu Ödemen, zu Kopfschmerz und Flushsymptomatik.

**Angiotensin-II-Antagonisten:** Häufiger berichtete Nebenwirkungen bei den mit Angiotensin-II-Antagonisten behandelten Patienten waren Hypotonie und Rückenschmerzen. In der VALUE-Studie traten Angina Pectoris, Synkopen, Diarrhoen, Kopfschmerz und Benommenheit in der Angiotensin-II-Antagonisten-Gruppe statistisch signifikant häufiger auf.

Tabelle 14: Unerwünschte Ereignisse

Alle Prozentangaben entsprechen dem Anteil der Patienten mit einem Ereignis, bezogen auf alle randomisierten Patienten, wenn nicht gesondert gekennzeichnet.

Studie	gesamt/ als Grund für Abbruch	schwere	therapie- assoziierte	kardiovaskuläre	abdominale	pulmonale/ Atemwege	Befinden	sonstige	Allergien	Labor
<b>Diuretika vs. Beta-Blocker</b>										
HAPPHY, 1987 Diuretika/ Betablocker <sup>a</sup>	k. A. <sup>b</sup> 2,4 %/2,0 %	k. A.	k. A. <sup>b</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Hypokaliämie: (< 3,6 mmol/l): 15 %/3 % [U] <sup>c</sup> ; p < 0,001  Hyperurikämie: (>450µmol/l): 26 %/18 % [U] <sup>c</sup> ; p < 0,001
MRC, 1985 Bendrofluazid/ Propranolol	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Abbruch wegen Dyspnoe: < 1 %/2,5 % <sup>d</sup>	Abbruch wegen Lethargien: 1,0 %/2,4 % <sup>d</sup>  Abbruch wegen Übelkeit, Schwindel, Kopfschmerz: 2,1 %/2,3 % <sup>d</sup>	Abbruch wegen Impotenz: 2,3 %/1,1 % <sup>d</sup>  Abbruch wegen Gicht: 2,6 %/< 1 % <sup>d</sup>  Abbruch wegen Raynaud- Phänomen: < 1 %/1,7 % <sup>d</sup>  Abbruch wegen Hautveränder- ungen: < 1 %/< 1 % <sup>d</sup>	k. A.	Abbruch wegen gestörter Glukosetoleranz: 2,5 %/< 1 % <sup>d</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 14 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse

Studie	gesamt/ als Grund für Abbruch	schwere	therapie- assoziierte	kardio- vaskuläre	abdominale	pulmonale/ Atemwege	Befinden	sonstige	Allergien	Labor
<b>Diuretika vs. ACE-Hemmer</b>										
ALLHAT, 2002 Chlorthalidon/ Lisinopril	k. A. k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	stationär behandelte gastro- intestinale Blutung <sup>c</sup> : 8,8/600 PJ 9,6/600 PJ p = 0,07	k. A.	k. A.	k. A.	Angio- ödeme: 0,1 %/ 0,4 %; p < 0,001	Hypokaliämie: höher in der Chlorthalidon- gruppe <sup>f</sup>
<b>Diuretika vs. Kalziumantagonisten</b>										
ALLHAT, 2002 Chlorthalidon/ Amlodipin	k. A. k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	stationär behandelte gastro- intestinale Blutung <sup>c</sup> : 8,8/600 PJ 8,0/600 PJ p = 0,15	k. A.	k. A.	k. A.	Angio- ödeme: 0,1 %/ < 0,1 %	Hypokaliämie: höher in der Chlorthalidon- gruppe <sup>g</sup>
VHAS 1997 Chlorthalidon/ Verapamil	33,4 %/ 32,5 % <sup>d</sup> 2,5 %/ 2,5 % <sup>d</sup>	schwere Hypo- kaliämie (< 2,7 mmol/l): 1,1 %/0,6% <sup>d</sup>	k. A.	k. A.	Obstipation: 3 %/14 %  Bauch- schmerzen: 4 %/4 %	k. A.	Kopf- schmerzen: 3 %/3 %  Schwäche: 8 %/5 %  Benommen- heit: 3 %/4 %	Impotenz: 2 %/2 %	k. A.	Elektrolyt- störungen: 6 %/0 %  Hypokaliämie (< 3,5mmol/l): 25 %/4 %

(Fortsetzung)

Tabelle 14 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse

Studie	gesamt/ als Grund für Abbruch	schwere	therapie- assoziierte	kardio- vaskuläre	abdominale	pulmonale/- Atemwege	Befinden	sonstige	Allergien	Labor
<b>Diuretika vs. Kalziumantagonisten</b>										
NICS-EH, 1999 Trichlormethiazid/ Nicardipin	22,4%/20,1 % <sup>d</sup> 4,3%/2,9% <sup>d</sup>	k. A.	k. A.	BD > 200/100 mm Hg trotz doppelter Dosis der Studien- medikation: 7,6%/3,9%  exzessive BD- Verminderung: 2,9%/1,5%	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
SHELL, 2003 Chlorthalidon/ Lacidipin	k. A.	k. A.	k. A.	Ödeme: 5 %/14 % <sup>h</sup>  orthostatische Hypotonie: 3 %/2 %; n. s. <sup>j</sup>	Obstipation: 6 %/5 %; n. s. <sup>j</sup>	Husten: 4 %/4 %; n. s. <sup>j</sup>	Benommen- heit: 12 %/13 %; n. s. <sup>j</sup>  Müdigkeit: 21 %/14 % <sup>h,j</sup>  Kopfschmerz: 6 %/10 %; n. s. <sup>j</sup>	Hautausschlag: 2 %/4 %; n. s. <sup>j</sup>  „Skeletal muscle disorders“: 8 %/7 %; n. s. <sup>j</sup>  Parästhesien: 5 %/3 %; n. s. <sup>j</sup>  Jucken: 4 %/4 %; n. s. <sup>j</sup>	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 14 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse

Studie	gesamt/ als Grund für Abbruch	schwere	therapie- assoziierte	kardio- vaskuläre	abdominale	pulmonale/- Atemwege	Befinden	sonstige	Allergien	Labor
<b>Diuretika vs. Kalziumantagonisten</b>										
MIDAS, 1996 Hydrochlorothiazid/ Isradipin	k. A. 8,2 %/9,3 %	mindestens ein schweres AE: 39,0 %/ 41,4 % <sup>d</sup>	k. A.	Brust- schmerzen: 1 %/1 % [U]; n. s. <sup>j</sup>  andere kardio- vaskuläre: 1 %/3 % [U]; n. s. <sup>j</sup>	k. A.	k. A.	ZNS- assoziierte: 4 %/6 % [U] <sup>h</sup>  Kopfschmerz: 1 %/2 % [U]; n. s. <sup>j</sup>  Schwäche: < 1 %/0 % [U]; n. s. <sup>j</sup>	Nierenstein: < 1 %/0 % [U]; n. s. <sup>j</sup>	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 14 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse

Studie	gesamt/ als Grund für Abbruch	schwere	therapie- assoziierte	kardio- vaskuläre	abdominale	pulmonale/ Atemwege	Befinden	sonstige	Allergien	Labor
<b>Diuretika vs. Kalziumantagonisten</b>										
INSIGHT, 2000 Hydrochlorothiazid + Amlilorid/ Nifedipin	42 %/49 %; p < 0,0001 16,4 %/23,0 %	lebensbe- drohlich, „disabling“ oder stationäre Behandlung erfordernd: 28 %/25 %	k. A.	Ödeme: 4 %/28 %; p < 0,0001  Synkope: 3 %/2 %; p = 0,0004  Palpitationen: 3 %/3 %; p = 0,71  periphere Gefäß- störungen: 5 %/3 %; p < 0,0001	k. A.	k. A.	Benommen- heit: 10 %/8 %; p = 0,006  Depression: 6 %/4 %; p = 0,0009  Kopfschmerz: 9 %/12 %; p = 0,0002	Impotenz: 2 %/2 %; p = 0,34  Flush: 2 %/4 %; p < 0,001  Gicht: 2 %/1 %; p = 0,01  "accidental injuries": 2 %/1 %; p = 0,007	k. A.	Hypokaliämie: 6 %/2 %; p < 0,0001  Hyponatriämie: 2 %/0,3 %; p < 0,0001  Hyperlipid- ämie: 6 %/4 %; p < 0,0001  Hypergly- kämie: 8 %/6 %; p = 0,001  Hyper- urikämie: 6 %/1 %; p < 0,0001  Nieren- funktions- störung: 5 %/2 %; p < 0,0001

(Fortsetzung)

Tabelle 14 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse

Studie	gesamt/ als Grund für Abbruch	schwere	therapie- assoziierte	kardio- vaskuläre	abdominale	pulmonale/- Atemwege	Befinden	sonstige	Allergien	Labor
<b>Diuretika vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>										
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.										
<b>Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer</b>										
UKPDS-39, 1998 Atenolol/ Captopril	k. A. k. A. <sup>k</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	Abbruch wegen gastro- intestinaler Be- schwerden: 1 %/2 %; p = 0,59	Abbruch wegen Husten: 0 %/4 %; p < 0,0001  Abbruch wegen Broncho- spasmus: 6 %/0 %; p < 0,0001	Abbruch wegen Benommenheit: 5 %/4 %; p = 0,58  Abbruch wegen Kopfschmerzen: 1 %/2 %; p = 0,15  Abbruch wegen Depression: 0 %/0 %; p = 1,0	Abbruch wegen Kältegefühl in den Extremitäten oder Claudicatio intermittens: 4 %/0 %; p < 0,0001  Abbruch wegen Impotenz: 2 %/0 %; p = 0,057	Abbruch wegen aller- gischer Reaktion- en: 1 %/2 %; p = 0,18	Abbruch wegen Kreatininan- stieg: 0 %/1 %; p = 0,064
AASK, 2002 Metoprolol/ Ramipril	k. A. <sup>l</sup> k. A.	k. A.	k. A.	Ödeme: 51 %/46 %; n. s. <sup>j</sup>  Synkope: 6 %/7 %; n. s. <sup>j</sup>	k. A.	Husten: 42 %/55 %; p < 0,05  Kurzatmigkeit: 46 %/43 %; n. s. <sup>j</sup>	Schwindel: 48 %/50 %; n. s. <sup>j</sup>  Benommenheit: 48 %/49 %; n. s. <sup>j</sup>	sexuelle Dysfunktion: 25 %/29 %; n. s. <sup>j</sup>	Angio- ödem: 3 %/6 %; p < 0,05	Hyper- kaliämie: <1 %/1 %; n. s. <sup>j</sup>

(Fortsetzung)



Tabelle 14 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse

Studie	gesamt/ als Grund für Abbruch	schwere	therapie- assoziierte	kardio- vaskuläre	abdominale	pulmonale/- Atemwege	Befinden	sonstige	Allergien	Labor
<b>Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten</b>										
ELSA, 2002 Atenolol/ Lacidipin	k. A. <sup>m</sup>	schwer- wiegende Ereignisse <sup>m</sup> : 17 % <sup>n</sup> / 16 % <sup>n</sup> ; n. s. <sup>j</sup>	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
<b>Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>										
LIFE, 2002 Atenolol/ Losartan	k. A. 18 %/13 % <sup>o</sup> ; p < 0,0001	4 %/5 % <sup>o</sup> p = 0,087	11 %/6 % [G] <sup>o</sup> ; p < 0,0001	Bradykardie: 9 %/1 %; p < 0,0001  Hypotension: 2 %/3 %; p = 0,001  periphere Ödeme: 14 %/12 %; p = 0,002  Brustschmerz: 10 %/11 %; p = 0,068	k. A.	Pneumonie: 6 %/5 %; p = 0,018  Dyspnoe: 14 %/10 %; p < 0,0001  Husten: 2 %/3 %; p = 0,22	Benommen- heit: 16 %/17 %; p = 0,247  Schlaf- störungen: < 1 %/< 1 %; p = 0,333  Abgeschlagen- heit: 17 %/15 %; p = 0,001	sexuelle Dysfunktion: 5 %/4 %; p = 0,009  Rücken- schmerzen: 10 %/12 %; p = 0,004  Kältegefühl in den Extremitäten: 6 %/4 %; p < 0,0001  Karzinome: 7 %/8 %; p = 0,118	Angio- ödem: < 1 %/< 1 %; p = 0,237	Albuminurie: 6 %/5 %; p = 0,0002  Hyper- glykämie: 7 %/5 %; p = 0,007

(Fortsetzung)

Tabelle 14 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse

Studie	gesamt/ als Grund für Abbruch	schwere	therapie- assoziierte	kardio- vaskuläre	abdominale	pulmonale/ Atemwege	Befinden	sonstige	Allergien	Labor
<b>ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten</b>										
ALLHAT, 2002 Lisinopril/ Amlodipin	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	stationär behandelte gastro- intestinale Blutung <sup>c</sup> : 9,6/600 PJ; 8,0/600 PJ; k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Angio- ödeme: 0,4 %/ < 0,1 %	Hypokaliämie <sup>p</sup>
ABCD, 1998 Enalapril/ Nisoldipin	54,9 %/60,4 % <sup>d</sup> ; p = 0,225  k. A.	k. A.	k. A.	Abbruch wegen KHK: 14/14; n. s. <sup>j</sup>  Abbruch wegen Hypotension 1/1; n. s. <sup>j</sup> Abbruch wegen unkontrollierter Hypertonie: 8/2; p < 0,05  Abbruch wegen Gefäß- erkrankung: 1/0; n. s. <sup>j</sup>  Abbruch wegen Ödeme: 11/20; n. s. <sup>j</sup>	Abbruch wegen gastro- intestinaler Erkrankung: 1/4; n. s. <sup>j</sup>	Abbruch wegen Husten: 13/8; n. s. <sup>j</sup>	Abbruch wegen Verwirrtheit: 0/2; n. s. <sup>j</sup>  Abbruch wegen Tinnitus: 2/0; n. s. <sup>j</sup>  Abbruch wegen Abgeschlagen- heit: 7/0; p < 0,05  Abbruch wegen Kopf- schmerzen: 1/10; p < 0,05	Abbruch wegen Nierenversagen: 1/2; n. s. <sup>j</sup>  Abbruch wegen Nephropathie: 8/6; n. s. <sup>j</sup>  Abbruch wegen Impotenz: 2/2; n. s. <sup>j</sup>  Abbruch wegen Karzinome: 0/2; n. s. <sup>j</sup>	Abbruch wegen Ausschlag: 1/1; n. s. <sup>j</sup>	Abbruch wegen Hyperkaliämie: 0/2; n. s. <sup>j</sup>  Abbruch wegen Thrombozyten abnormalität: 2/0; n. s. <sup>j</sup>  Abbruch wegen Hyper- glykämie: 0/1; n. s. <sup>j</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 14 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse

Studie	gesamt/ als Grund für Abbruch	schwere	therapie- assoziierte	kardio- vaskuläre	abdominale	pulmonale/- Atemwege	Befinden	sonstige	Allergien	Labor
<b>ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten</b>										
JMIC-B, 2004 ACE-Hemmer <sup>g/</sup> Nifedipin	k. A. <sup>r</sup> 8,8 %/5,0 %; p = 0,002	k. A.	k. A.	Abbruch wegen Hypotension: < 1 %/1 %; p < 0,01  Abbruch wegen Palpitationen, Tachykardien: 0 %/1 %; p < 0,01  Abbruch wegen Ödemen: 0 %/1 %; p < 0,01	Abbruch wegen Verdauungs- störungen: < 1 %/ < 1 %; n. s. <sup>j</sup>	Abbruch wegen trockenen Hustens: 7 %/0 %, p < 0,01	Abbruch wegen Kopf- schmerzen: < 1 %/< 1 %; n. s. <sup>j</sup>	Abbruch wegen Gesichtserythem , Flush: 0 %/1 %; p < 0,05  Abbruch wegen Gingivahyper- trophie: < 1 %/< 1 %; n. s. <sup>j</sup>	k. A.	k. A.
<b>ACE-Hemmer vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>										
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.										

(Fortsetzung)

Tabelle 14 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse

Studie	gesamt/ als Grund für Abbruch	schwere	therapie- assoziierte	kardio- vaskuläre	abdominale	pulmonale/- Atemwege	Befinden	sonstige	Allergien	Labor
<b>Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>										
VALUE, 2004 Amlodipin/ Valsartan	k. A. 12,9 %/11,9 %	schwerwiege nde Angina Pectoris: 3 %/4 % [S]; p < 0,0001  VHFA: 2 %/2 % [S]; p < 0,1197  Synkope: 1 %/2 % [S]; p < 0,0001  periphere Ödeme: 33 %/15 % [S]; p < 0,0001	k. A.	Angina Pectoris: 6 %/9 % [S]; p < 0,0001	Diarrhoe: 7 %/9 % [S]; p < 0,0001	k. A.	Kopf- schmerzen: 13 %/ 15 % [S]; p < 0,0001  Benommen- heit: 14 %/17 % [S]; p < 0,0001  Müdigkeit: 9 %/10% [S]; p = 0,0750	k. A.	k. A.	Hypokaliämie: 6 %/4 % [S]; p < 0,0001
MOSES, 2005 Nitrendipin/ Eprosartan	k. A. k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Lungen- entzündung: 11,4 %/ 10,8 % [U]; n. s. <sup>j</sup>	Schwindel/ Hypotonie: 10,6 %/ 12,9 % [U]; n. s. <sup>j</sup>	k. A.	k. A.	Stoffwechsel- störung: 5,9 %/ 5,5 % [U]; n. s. <sup>j</sup>

(Fortsetzung)

Tabelle 14 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse

- a: Diuretika waren Bendroflumethiazid oder Hydrochlorothiazid, Beta-Blocker waren Atenolol, Metoprolol oder Propranolol.
- b: Detaillierte Angaben zu Symptomen finden sich für jene Patienten (81% in der Diuretika- und 82 % in der Beta-Blocker-Gruppe), für die am Studienbeginn und nach 12 Monaten ein komplett ausgefüllter Fragebogen vorlag. In dieser Teilgruppe wiesen 17 % unter Diuretikatherapie bzw. 19 % unter Beta-Blocker-Therapie therapieassoziierte Symptome auf.
- c: Angaben beziehen sich auf 97–98 % der Studienteilnehmer.
- d: Zahlen selbst berechnet.
- e: Nur bekannt für Patienten im Medicare and Department of Veterans Affairs System.
- f: Angaben zum Studienzeitpunkt 4 Jahre fanden sich für einen Teil der in die Studie eingeschlossenen Patienten mit 8,5 % von 8315 Patienten in der Chlorthalidongruppe und 0,8 % von 4616 Patienten in der Lisinoprilgruppe ( $p < 0,001$ ).
- g: Angaben zum Studienzeitpunkt 4 Jahre fanden sich nur für einen Teil der in die Studie eingeschlossenen Patienten mit 8,5 % von 8315 Patienten in der Chlorthalidongruppe und 1,9 % von 4919 Patienten in der Amlodipingruppe ( $p < 0,001$ ).
- h: Lt. Text Inzidenz in einer der beiden Behandlungsgruppen höher, jedoch ohne Angabe einer Signifikanz.
- j: Lt. Text oder Tabelle wurden die Ereignisraten in den beiden Behandlungsgruppen als statistisch nicht signifikant unterschiedlich bzw. als vergleichbar beschrieben.
- k: Therapieabbrüche kamen zu 35 % in der Atenololgruppe und zu 22 % in der Captoprilgruppe vor. Es ist unklar, in wie weit diese Therapieabbrüche aufgrund von unerwünschten Ereignissen bedingt waren.
- l: Lt. Text war die Anzahl der Patienten mit symptomatischen Ereignissen in beiden Gruppen gleich.
- m: Es gab nur eine Angabe, die die schwerwiegenden Ereignisse (tödliche oder lebensbedrohliche Ereignisse, notwendiger oder prolongierter Krankenhausaufenthalt, Behinderung oder Unfähigkeit, Laborabnormalitäten, die schwere klinische Probleme verursachen oder relevante Zeichen oder Symptome) zusammenfasst.
- n: Werte errechnet. Es gibt Angaben zu Ereignissen pro 1000 PJ (Atenolol: 55,37/1000 PJ, Lacidipin 51,38/1000 PJ).
- o: Geschätzt aus den Angaben in Abbildung 6 [9]. Die Angaben beziehen sich nur auf den Prozentsatz der Patienten, bei dem die Ereignisse auch zu einem Therapieabbruch führten.
- p: Angaben zum Studienzeitpunkt 4 Jahre fanden sich für einen Teil der in die Studie eingeschlossenen Patienten mit 0,8 % von 4616 Patienten in der Lisinoprilgruppe und 1,9 % von 4919 Patienten in der Amlodipingruppe
- q: Enalapril, Imidapril, Lisinopril.
- r: Es gab lediglich die Angabe, dass 121 (ACE-Hemmer) und 76 (Nifedipin) Ereignisse aufgetreten sind.

[S]: bezogen auf safety population. [U]: unklar, worauf sich die Angaben beziehen.

k. A.: keine Angaben. n. s.: nicht signifikant. PJ: Patientenjahre. VHFA: Vorhof-Flimmer-Arrhythmie. ZNS Zentrales Nervensystem.

### **5.3.8 Ergebnisse der Änderung des Blutdrucks (mm Hg) im Studienverlauf**

In fast allen eingeschlossenen Studien gab es Angaben zum Blutdruck, die eine ausreichende Beurteilung der Blutdruckänderung im Studienverlauf erlaubten. Detaillierte Angaben zu diesem Abschnitt finden sich in Tabelle 15 (Blutdruckänderung) und Tabelle 5 (antihypertensive Medikation). Im Folgenden stellen alle numerischen Angaben, sofern nicht gesondert ausgewiesen, Mittelwerte dar.

#### **Diuretika vs. Beta-Blocker**

In der HAPPHY-Studie fand sich kein statistisch signifikanter Unterschied in der Blutdrucksenkung zwischen den Wirkstoffgruppen Diuretika und Beta-Blocker und am Studienende erhielten in beiden Gruppen noch vergleichbar viele Patienten die ursprünglich zugewiesene Studienmedikation (Diuretika 86 % und Beta-Blocker 88 %).

In der MRC-Studie, in der es nur für die beiden Geschlechter getrennte Angaben zum Blutdruck gab, hatten die Frauen bei Studienbeginn in beiden Gruppen einen höheren Ausgangswert als die Männer. Bei den Frauen wurde der systolische Blutdruck um 6 mm Hg und der diastolische Blutdruck um 2 mm Hg in der Diuretikagruppe stärker gesenkt als in der Beta-Blocker-Gruppe. Bei den Männern war die Blutdrucksenkung in der Diuretikagruppe mit 2 mm Hg systolisch und mit 1 mm Hg diastolisch hingegen nur geringfügig stärker. Angaben zur Signifikanz zwischen den Behandlungsgruppen fanden sich nicht. 67 % der Frauen in der Diuretikagruppe der MRC-Studie nahmen nach 5 ½ Jahren die ursprünglich zugewiesene Studienmedikation ein. Nur 60 % der Frauen in der Beta-Blocker-Gruppe sowie weniger als 60 % der Männer in beiden Gruppen nahmen noch die ursprünglich zugewiesene Studienmedikation ein. Daher ließ sich daraus lediglich ableiten, dass die Blutdrucksenkung unter dem Diuretikum in der MRC-Studie ausgeprägter war. Ob dieser Unterschied auch statistisch signifikant war, blieb unbeantwortet.

#### **Diuretika vs. ACE-Hemmer**

In der ALLHAT-Studie wurden die erreichten Blutdruckwerte jährlich bis zum Studienzeitpunkt 5 Jahre präsentiert. Angaben hierzu fanden sich nur von jenen Patienten, die auch tatsächlich zu diesem Zeitpunkt noch in der Studie waren und von denen ein gemessener Blutdruckwert vorhanden war. Die Unterschiede zwischen den beiden Wirkstoffgruppen Diuretika vs. ACE-Hemmer waren vom 1. bis zum 5. Studienjahr mit einem um 3,1 bis 1,6 mm Hg niedrigeren systolischen Blutdruck in der Diuretikagruppe im Vergleich zur ACE-Hemmer-Gruppe statistisch signifikant. Die Änderung des diastolischen Blutdrucks unterschied sich nur im 1. und 2. Jahr statistisch signifikant zwischen den Gruppen. Die antihypertensive Behandlung während der Studienlaufzeit wird in Tabelle 5 dargestellt. Es zeigte sich, dass im Mittel noch 71 % der Patienten in der Chlorthalidongruppe vs. 61 % in der Lisinoprilgruppe nach 5 Jahren die ursprünglich zugewiesene Studienmedikation eingenommen haben. Die Anzahl der Patienten mit zusätzlicher, nicht im ursprünglichen Stufenschema vorgesehener antihypertensiver Medikation war mit 5 % in der

Chlorthalidongruppe und 13 % in der Lisinoprilgruppe unterschiedlich. Die Anzahl der eingenommenen Antihypertensiva (im Mittel ungefähr 2 pro Patient) unterschied sich nicht zwischen den Gruppen.

### **Diuretika vs. Kalziumantagonisten**

In 5 der zu dem Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten eingeschlossenen Studien fanden sich Angaben zum Blutdruck bis zum Studienende. In der ALLHAT-Studie war der systolische Blutdruck zum Studienzeitpunkt 1 bis 5 Jahre in der Diuretikagruppe mit 0,8 bis 1,6 mm Hg Unterschied zwischen den Gruppen statistisch signifikant niedriger. Im Unterschied zum systolischen Blutdruck war der diastolische Blutdruck bei den Patienten in der Kalziumantagonistengruppe zum Studienzeitpunkt 1 bis 5 Jahre mit 0,1 bis 0,8 mm Hg statistisch signifikant niedriger. In diesem Wirkstoffgruppenvergleich nahmen nach 5 Jahren noch über 70 % der Patienten die ursprünglich zugewiesene Studienmedikation in beiden Gruppen ein. Die Anzahl der eingenommenen Antihypertensiva (im Mittel ungefähr 2 pro Patient) unterschied sich nicht zwischen den Gruppen.

Die VHAS-Studie berichtete über eine um 1 mm Hg größere, nicht signifikant unterschiedliche, Senkung des systolischen Blutdrucks in der Diuretikagruppe im Vergleich zur Kalziumantagonistengruppe. Für den diastolischen Blutdruck konnte kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen gefunden werden. Der Anteil an Patienten, die eine zusätzliche antihypertensive Begleitmedikation mit einem ACE-Hemmer erhielten, war in der Diuretikagruppe der VHAS-Studie mit 3,6 % geringfügig höher.

In der NICS-EH-Studie war die Absenkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks in der Diuretikagruppe im Vergleich zur Kalziumantagonistengruppe jeweils um 1 mm Hg stärker. Angaben zur statistischen Signifikanz dieses Unterschieds fanden sich nicht. Obwohl gemäß Studienprotokoll die Gabe zusätzlicher antihypertensiver Therapeutika nicht erlaubt war, erhielten 5,7 % in der Diuretika- und 6,4 % in der Kalziumantagonistengruppe eine zusätzliche antihypertensive Therapie.

In der SHELL-Studie war die Änderung des systolischen Blutdrucks bis zum Studienende in der Kalziumantagonistengruppe mit 1 mm Hg stärker ausgeprägt, wobei jedoch keine Angaben zur statistischen Signifikanz vorhanden waren. Aufgrund der unzureichenden Angaben zur antihypertensiven Begleittherapie konnte nicht geklärt werden, ob die antihypertensive Wirkung des Kalziumantagonisten per se zu einer geringfügig besseren Blutdrucksenkung in dieser Studie führte.

Die INSIGHT-Studie wies, wie man aus einer Graphik schätzen konnte, bei gleichwertiger Senkung des diastolischen und systolischen Blutdrucks keinen Unterschied zwischen den Gruppen auf.

### **Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer**

Die UKPDS-39 berichtete über den Blutdruck zum Studienende, wobei dieser nur von jenen Patienten angegeben wurde, die auch tatsächlich 9 Jahre in der Studie waren. In der Beta-

Blocker-Gruppe konnte sowohl der systolische als auch der diastolische Blutdruck mit jeweils 1 mm Hg Unterschied stärker als in der ACE-Hemmer-Gruppe gesenkt werden, wobei dieser Unterschied von 1 mm Hg nur für den diastolischen Blutdruck statistisch signifikant war. Bei der letzten Visite nahmen mit 65 % statistisch signifikant weniger Patienten in der Beta-Blocker-Gruppe vs. 78 % der Patienten in der ACE-Hemmer-Gruppe die ursprünglich zugewiesene Studienmedikation ein. Detaillierte Angaben zur zusätzlichen antihypertensiven Therapie wurden nicht berichtet, sodass sich daraus nicht ableiten ließ, ob der verwendete Beta-Blocker den Blutdruck tatsächlich besser senkt als der ACE-Hemmer Captopril.

Die AASK-Studie berichtete über eine um 1 mm Hg stärkere systolische Blutdrucksenkung in der ACE-Hemmer-Gruppe (ohne Angabe, ob der Unterschied statistisch signifikant war). Die diastolische Blutdrucksenkung unterschied sich nicht zwischen den Gruppen. Am Studienende nahmen noch 84 % in der Beta-Blocker- und 77 % in der ACE-Hemmer-Gruppe die ursprünglich zugewiesene Studienmedikation ein.

### **Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten**

Die ELSA-Studie berichtete sowohl in der Beta-Blocker- als auch in der Kalziumantagonistengruppe über eine deutliche und gleichwertige und damit nicht statistisch signifikant unterschiedliche Absenkung des systolischen und diastolischen Blutdrucks bis zum Studienende. Ebenso war die antihypertensive Therapie in beiden Gruppen weitgehend vergleichbar.

### **Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten**

In der LIFE-Studie konnte in der Angiotensin-II-Antagonisten-Gruppe der systolische Blutdruck um etwa 1 mm Hg statistisch signifikant stärker gesenkt werden als in der Beta-Blocker-Gruppe. Die Senkung des diastolischen Blutdrucks unterschied sich nicht statistisch signifikant. Die erhobenen systolischen Blutdruckwerte scheinen jedoch nach graphischer Darstellung in der Publikation unter Angiotensin-II-Antagonisten durchgehend um einige mm Hg niedriger zu liegen. In der Angiotensin-II-Antagonisten-Gruppe erhielten 50 % vs. 43 % in der Beta-Blocker-Gruppe die doppelte Dosis der Prüfsubstanz. Außerdem erhielten 44 % in der Angiotensin-II-Antagonisten-Gruppe vs. 38 % in der Beta-Blocker-Gruppe zusätzlich ein Diuretikum. Aufgrund der ungleichen Verteilung der verabreichten zusätzlichen Antihypertensiva ließ sich weder eine verbesserte Blutdrucksenkung noch ein spezifischer blutdruckunabhängiger Vorteil für den Angiotensin-II-Antagonisten ableiten. Möglicherweise lag in der Angiotensin-II-Antagonisten-Gruppe eine strenger an den Normwerten orientierte Blutdruckeinstellung vor. Darauf wies auch die erhöhte Hypotonieneigung in dieser Gruppe hin. In diesem Zusammenhang ist aufzuführen, dass sich Studien mit Beta-Blocker-Therapien aufgrund ihrer Herzfrequenz senkenden Wirkung nicht zuverlässig blind durchführen lassen.



### **ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten**

In der ALLHAT-Studie wurde der Vergleich ACE-Hemmer (Lisinopril) vs. Kalziumantagonist (Amlodipin) nicht berichtet. Es konnten daher in dieser Nutzenbewertung nur die Ergebnisse ohne Berechnungen zur statistischen Signifikanz dargestellt werden.

In der Gruppe der mit dem ACE-Hemmer therapierten Patienten konnte der mittlere systolische Blutdruck im Laufe der 5-jährigen Beobachtungszeit um 10,5 mm Hg (errechnet) von 146,4 mm Hg auf 135,9 mm Hg gesenkt werden. Unter der Therapie mit dem Kalziumantagonisten sank der systolische Blutdruck vom 1. bis zum 5. Jahr um 11,5 mm Hg (errechnet) von 146,2 mm Hg auf 134,7 mm Hg. Der mittlere diastolische Blutdruck sank im selben Zeitraum in der ACE-Hemmer-Gruppe um 8,7 mm Hg (errechnet) von 84,1 mm Hg auf 75,4 mm Hg und in der Kalziumantagonistengruppe um 9,3 mm Hg (errechnet) von 83,9 auf 74,6 mm Hg. In der Kalziumantagonistengruppe konnte somit der systolische Blutdruck um 1 mm Hg und der diastolische Blutdruck um 0,6 mm Hg stärker als in der ACE-Hemmer-Gruppe gesenkt werden. 61 % der Patienten, die zur Therapie mit dem ACE-Hemmer randomisiert wurden, und 72 % der Patienten der Kalziumantagonistengruppe wurden zum Studienende noch mit diesen Substanzen therapiert. In beiden Therapiegruppen nahmen die Patienten im Mittel 2 Antihypertensiva ein. 43 % der Patienten der ACE-Hemmer-Gruppe und 40 % der Patienten der Kalziumantagonistengruppe erhielten eine zusätzliche Therapie mit einer anderen antihypertensiv wirkenden Substanz. Die Anzahl der Patienten mit zusätzlicher, nicht im ursprünglichen Stufenschema vorgesehener, antihypertensiver Medikation war mit 13 % in der ACE-Hemmer-Gruppe und 8 % in der Kalziumantagonistengruppe unterschiedlich.

Keine detaillierten Angaben zur Blutdrucksenkung fanden sich in der ABCD-Studie. Es lässt sich lediglich aus dem Text sowie aus einer Abbildung in der Publikation entnehmen, dass die Senkung sowohl des systolischen als auch des diastolischen Blutdrucks in beiden Gruppen nicht unterschiedlich war und keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der ACE-Hemmer- und der Kalziumantagonistengruppe vorhanden waren. Der Bedarf an zusätzlichen Antihypertensiva war in der ACE-Hemmer-Gruppe höher. Es erhielten 46 % vs. 40 % der Patienten in der ACE-Hemmer- vs. der Kalziumantagonisten-Gruppe zusätzlich ein Diuretikum ( $p = 0,02$ ) und 42 % vs. 38 % in der ACE-Hemmer- vs. der Kalziumantagonisten-Gruppe zusätzlich einen Beta-Blocker ( $p = 0,035$ ). Ob dieser Unterschied in der zusätzlichen Gabe des Beta-Blockers jedoch tatsächlich statistisch signifikant war, blieb unklar, da dieser in einer weiteren Publikation als nicht statistisch signifikant dargestellt wurde. Aufgrund der ungleichen Verteilung der antihypertensiven Begleitmedikation wurde der prüfsubstanzspezifische blutdrucksenkende Effekt nicht beurteilt.

In der JMIC-B-Studie war der blutdrucksenkende Effekt in der Kalziumantagonistengruppe mit 4 mm Hg systolisch und 1 mm Hg diastolisch statistisch signifikant größer als in der ACE-Hemmer-Gruppe. Zum Zeitpunkt der letzten Visite nahmen in der ACE-Hemmer-Gruppe noch 64 % und in der Kalziumantagonistengruppe noch 69 % die ursprüngliche

Studienmedikation als Monotherapie ein. Mit 10,7 % erhielten statistisch signifikant mehr Patienten in der ACE-Hemmer-Gruppe einen Alpha-Blocker im Vergleich zur Kalziumantagonistengruppe mit 6,3 % ( $p = 0,0012$ ). Laut Angaben im Text hatte der Unterschied in der zusätzlichen antihypertensiven Therapie mit einem Alpha-Blocker jedoch keinen Einfluss auf die Inzidenz kardialer Ereignisse.

Eine Subgruppenanalyse mit Ausschluss der Patienten mit Alpha-Blockern ergab ein ähnliches Ergebnis. Der Anteil an zusätzlicher Nitrat- oder Beta-Blocker-Medikation war nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Im Unterschied zur Nifedipingruppe als Vertreter der Kalziumantagonisten wurden in der ACE-Hemmer-Gruppe 3 verschiedene ACE-Hemmer entsprechend dem im jeweiligen Studienzentrum gebräuchlichsten Wirkstoff verwendet (Information aus Autorenantwort vom 11.10.2006). Deshalb konnte nur die Aussage getroffen werden, dass Nifedipin als Einzelsubstanz der Substanzgruppe der ACE-Hemmer hinsichtlich der blutdrucksenkenden Wirkung überlegen war.

### **Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten**

In der VALUE-Studie wurde in der Kalziumantagonistengruppe der Blutdruck systolisch und diastolisch um 2 mm Hg statistisch signifikant stärker im Vergleich zur Angiotensin-II-Antagonisten-Gruppe gesenkt. Statistisch signifikant weniger Patienten in der Angiotensin-II-Antagonisten-Gruppe erhielten zum Zeitpunkt der letzten Visite eine Monotherapie. Ebenfalls war auch der Anteil der Patienten mit der höchsten Dosis an Studienmedikation mit zusätzlich 1 Hydrochlorothiazid (Amlodipin 19,5 % vs. 22,5 % Valsartan) und der Anteil der Patienten mit einer anderen antihypertensiven Begleitmedikation (Amlodipin 16,8 % vs. 23,0 % Valsartan) in der Angiotensin-II-Antagonisten-Gruppe höher. Aufgrund des verblindeten Designs und aufgrund des höheren Bedarfs an zusätzlicher antihypertensiver Begleitmedikation in der Angiotensin-II-Antagonisten-Gruppe kann aus den Daten der VALUE-Studie abgeleitet werden, dass die antihypertensive Wirkung des Kalziumantagonisten dem Angiotensin-II-Antagonisten überlegen war.

Die MOSES-Studie berichtete ebenfalls über eine stärkere Senkung des systolischen (3 mm Hg) und diastolischen (1 mm Hg) Blutdrucks in der Kalziumantagonistengruppe. Angaben zur statistischen Signifikanz dieses Unterschiedes fehlten allerdings. In der Publikation wurde berichtet, dass die antihypertensive Begleittherapie während der Untersuchung weitgehend vergleichbar war. Eine Ausnahme war, dass mehr Patienten in der Kalziumantagonistengruppe zusätzlich einen ACE-Hemmer als Kombinationstherapie bzw. mehr Patienten in der Angiotensin-II-Antagonisten-Gruppe einen Kalziumantagonisten erhielten, obwohl dies dezidiert nicht Bestandteil des Eskalationsschemas in der Angiotensin-II-Antagonisten-Gruppe war.

### **Zusammenfassung**

Aus den Ergebnissen der vorliegenden Studien kann für die Diuretika eine gering höhere blutdrucksenkende Potenz im Vergleich zu Beta-Blockern und ACE-Hemmern angenommen

werden. Im Vergleich zum Kalziumantagonisten lässt sich lediglich ein schwacher Trend zugunsten einer besseren blutdrucksenkenden Wirkung der Diuretika ableiten. Die für verschiedene Wirkstoffgruppenvergleiche geringe Studienzahl, die unterschiedlich verwendeten Einzelsubstanzen und die zum Teil heterogenen Ergebnisse der einzelnen Studien bedingen jedoch, dass eine sichere Aussage nicht möglich ist. Zum Vergleich Diuretikum vs. Angiotensin-II-Antagonisten liegt keine Untersuchung vor. Im Vergleich Beta-Blocker gegenüber ACE-Hemmern fanden sich in den Studien entgegen-gesetzte Ergebnisse, während gegenüber Angiotensin-II-Antagonisten eine geringere und im Vergleich zu Kalziumantagonisten eine nicht unterschiedliche blutdrucksenkende Wirkung gezeigt wurde. Die Unterschiede waren jeweils nur gering ausgeprägt und vor allem für den Vergleich mit Angiotensin-II-Antagonisten könnten Störgrößen als Ursache für den gesehenen Effekt verantwortlich sein. In den Studien, in denen ein ACE-Hemmer mit einem Kalziumantagonisten verglichen wurde, kann für den Kalziumantagonisten eine bedingt stärkere Blutdrucksenkung vermutet werden. Eine vergleichende Untersuchung der Effekte von ACE-Hemmern vs. Angiotensin-II-Antagonisten liegt für diese Nutzenbewertung nicht vor. In beiden vorliegenden Studien, in denen die antihypertensiven Effekte von Kalziumantagonisten gegenüber jenen von Angiotensin-II-Antagonisten berichtet wurden, fand sich eine stärkere Blutdrucksenkung in der Gruppe der Patienten, die mit einem Kalziumantagonisten therapiert wurden.

Tabelle 15: Blutdruckänderung

Studie	Interventionen	SDB <sup>a</sup> /DBD <sup>a</sup> am Beginn (mm Hg)	SDB <sup>a</sup> /DBD <sup>a</sup> am Studienende (mm Hg) <sup>b</sup>	BD-Änderung Beginn bis Ende	
				SDB (mm Hg)	DBD (mm Hg)
<b>Diuretika vs. Beta-Blocker</b>					
HAPPHY, 1987	p Diuretika <sup>c</sup>	166 (19)/107(7)	140 <sup>d</sup> /89 <sup>d</sup>	n. s. -26 <sup>c</sup>	n. s. -18 <sup>c</sup>
	Betablocker <sup>c</sup>	166 (19)/107(7)	140 <sup>d</sup> /88 <sup>d</sup>	-26 <sup>c</sup>	-19 <sup>c</sup>
MRC, 1985	p Bendrofluazid <sup>f,d</sup>	158/165/98/99	134/135/85/83 <sup>g, h</sup>	k. A. -24/-30	k. A. -13/-16
	Propranolol <sup>f,d</sup>	158/165/98/99	136/141/86/85 <sup>g, h</sup>	-22/-24	-12/-14
<b>Diuretika vs. ACE-Hemmer</b>					
ALLHAT, 2002	p Chlorthalidon	146 (16)/84 (10)	< 0,001 <sup>j</sup> /0,94 134 (15)/75 (10) <sup>k</sup>	k. A. -12 <sup>e</sup>	k. A. -9 <sup>e</sup>
	Lisinopril	146 (16)/84 (10)	136 (18)/75 (11) <sup>k</sup>	-10 <sup>e</sup>	-9 <sup>e</sup>
<b>Diuretika vs. Kalziumantagonisten</b>					
ALLHAT, 2002	p Chlorthalidon	146 (16)/84 (10)	0,03 <sup>j</sup> / 134 (15)/75 (10) <sup>k</sup>	k. A. -12 <sup>e</sup>	k. A. -9 <sup>e</sup>
	Amlodipin	146 (16)/84 (10)	135 (15)/75 (10) <sup>k</sup>	-12 <sup>e</sup>	-9 <sup>e</sup>
VHAS, 1997	p Chlorthalidon	169 (11)/102 (5)	140 <sup>d, m</sup> /85 <sup>d, m</sup>	n. s. <sup>n</sup> -29	n. s. <sup>n</sup> -17
	Verapamil	169 (10)/102 (5)	141 <sup>d, m</sup> /85 <sup>d, m</sup>	-28	-17
NICS-EH, 1999	p Trichlormethiazid	173 (11)/93 (10)	147 (16)/79 (9) <sup>o</sup>	k. A. -26 <sup>e</sup>	k. A. -14 <sup>e</sup>
	Nicardipin	172 (13)/94 (10)	147 (15)/81 (8) <sup>o</sup>	-25 <sup>e</sup>	-13 <sup>e</sup>
SHELL, 2003	p Chlorthalidon	178 (10)/87 (6)	142/79 <sup>p</sup>	k. A. -37	k. A. -8
	Lacidipin	178 (10)/87 (6)	143/80 <sup>p</sup>	-38	-8
MIDAS, 1996	p Hydrochlorothiazid	149 (16)/96 (5)	k. A. <sup>q</sup>	-	-
	Isradipin	151 (17)/97 (5)	k. A. <sup>q</sup>	k. A. <sup>q</sup>	k. A. <sup>q</sup>
INSIGHT, 2000	p Co-Amilozide <sup>f</sup>	173/99 <sup>s,d</sup>	138/82 <sup>g</sup>	k. A. -35 <sup>g</sup>	k. A. -17 <sup>g</sup>
	Nifedipin	173/99 <sup>s,d</sup>	138/82 <sup>g</sup>	-35 <sup>g</sup>	-17 <sup>g</sup>
<b>Diuretika vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>					
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.					
<b>Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer</b>					
UKPDS- 39, 1998	p Atenolol	159 (19)/93 (10)	143 (14)/81 (7) <sup>t</sup>	n. s. -16 <sup>e</sup>	0,02 -12 <sup>e</sup>
	Captopril	159 (20)/94 (10)	144 (14)/83 (8) <sup>t</sup>	-15 <sup>e</sup>	-11 <sup>e</sup>
AASK, 2002	p Metoprolol	150 (24)/95 (14)	135 (13)/81 (9)	k. A. -15	k. A. -14
	Ramipril	151 (23)/96 (15)	135 (14)/82 (9)	-16	-14

(Fortsetzung)

Tabelle 15 (Fortsetzung): Blutdruckänderung

Studie	Interventionen	SDB <sup>a</sup> /DBD <sup>a</sup> am Beginn (mm Hg)	SDB <sup>a</sup> /DBD <sup>a</sup> am Studienende (mm Hg) <sup>b</sup>	BD-Änderung Beginn bis Ende	
				SBD (mm Hg)	DBD (mm Hg)
<b>Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten</b>					
ELSA, 2002	p			k. A. <sup>v</sup>	k. A. <sup>v</sup>
	Atenolol	163 (13)/101 (5) <sup>u</sup>	142 <sup>m</sup> /86 <sup>m</sup>	-22	-16
	Lacidipin	164 (12)/101 (5) <sup>u</sup>	142 <sup>m</sup> /86 <sup>m</sup>	-22	-16
<b>Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>					
LIFE, 2002	p			0,017	0,37
	Atenolol	175 (14)/98 (9)	145 (16)/81 (10)	-29 (19)	-17 (19)
	Losartan	174 (14)/98 (9)	144 (16)/81 (10)	-30 (19)	-17 (10)
<b>ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten</b>					
ALLHAT, 2002	p		k. A.	k. A.	k. A.
	Lisinopril	146 (16)/84 (10)	136 (18)/75 (11) <sup>k</sup>	-10 <sup>e</sup>	-9 <sup>e</sup>
	Amlodipin	146 (16)/84 (10)	135 (15)/75 (10) <sup>k</sup>	-12 <sup>e</sup>	-9 <sup>e</sup>
ABCD, 1998	p			n. s.	n. s.
	Enalapril	156 (17)/98 (7)	k. A.	k. A.	k. A.
	Nisoldipin	155 (19)/98 (7)	k. A.	k. A.	k. A.
JMIC-B, 2004	p			< 0,01	< 0,01
	ACE-Hemmer <sup>w</sup>	145 (20)/82 (12)	138/79	-7	-4
	Nifedipin	147 (19)/82 (11)	136/77	-11	-5
<b>ACE-Hemmer vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>					
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.					
<b>Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>					
VALUE, 2004	p			< 0,0001	< 0,0001
	Amlodipin	155 (19)/88 (11)	138 (15)/78 (9)	-17	-10
	Valsartan	155 (19)/87 (11)	139 (18)/79 (10)	-15	-8
MOSES, 2005	p			k. A.	k. A.
	Nitrendipin	152 (18)/87 (10)	136 <sup>x</sup> (16)/80 <sup>x</sup> (9)	-16 <sup>e</sup>	-7 <sup>e</sup>
	Eprosartan	151 (19)/87 (11)	138 <sup>x</sup> (17)/81 <sup>x</sup> (9)	-13 <sup>e</sup>	-6 <sup>e</sup>
<p>a: Angabe in mm Hg als Mittelwert und Standardabweichung, sofern nicht anders angegeben.  b: Ist gleich Ende der Beobachtungszeit (letzte Visite), soweit nicht anders angegeben.  c: Diuretika waren Bendroflumethiazid oder Hydrochlorothiazid, Beta-Blocker waren Atenolol, Metoprolol oder Propranolol.  d: Keine Angaben zur Varianzmessung.  e: Errechnete und gerundete Differenz aus den Angaben zu Beginn und am Studienende.  f: Angaben finden sich nur für beide Geschlechter getrennt: (Mittelwert der Männer/Mittelwert der Frauen).  g: Geschätzt aus den Angaben in der Graphik.  h: Die Daten beziehen sich auf Patienten, die nach 5 Jahren noch in der Studie waren.  j: Statistisch signifikant zugunsten von Chlorthalidon.  k: Daten beziehen sich auf Patienten mit 5-Jahres-Visite (Chlorthalidon n = 5301; Lisinopril n = 2963; Amlodipin n = 3195).  l: Statistisch signifikant zugunsten von Amlodipin.  m: Errechnet aus den Angaben zu Beginn und zur Differenz.</p>					

(Fortsetzung)

Tabelle 15 (Fortsetzung): Blutdruckänderung

<p>n: Keine p-Wert-Angabe, jedoch deskriptive Beschreibung im Text, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vorhanden war.</p> <p>o: Blutdruckangaben nur für jene Patienten (106 Nicardipin; 94 Trichlormethiazide), die nach 240 Wochen eine Blutdruckmessung hatten.</p> <p>p: Der letzte unter Einnahme des Studienmedikaments erhobene Blutdruck.</p> <p>q: Konkrete Angaben zum Blutdruck im Studienverlauf finden sich nur noch zum Zeitpunkt 6 Monate.</p> <p>r: Kombination aus Hydrochlorothiazid und Amilorid.</p> <p>s: Werte nur für Gesamtpopulation angegeben. Visuell ist kein Gruppenunterschied in der Abbildung erkennbar.</p> <p>t: Blutdruckwerte am Studienende wurden nur für jene Kohorte gerechnet, von der Daten für die Studiendauer von 9 Jahren vorhanden waren.</p> <p>u: Blutdruckangaben nur für 1012 Atenololpatienten sowie nur für 1023 Lacidipinpatienten berichtet.</p> <p>v: Im Text wurde vermerkt, dass eine „equally“ Senkung in beiden Gruppen erfolgte.</p> <p>w: Enalapril, Imidapril, Lisinopril.</p> <p>x: Es gibt unterschiedliche Angaben zu den Blutdruckwerten am Ende der Studie zwischen dem Ergebnisteil (S. 1220) der Publikation [32] und dem Diskussionsteil (S. 1223). Die Angaben zwischen Text und Fig. 2 auf S. 1220 stimmen überein und wurden daher hier eingetragen. Im Diskussionsteil wird der BD am Studienende mit 133/80 mm Hg (gerundet) für jede der beiden Gruppen angegeben.</p> <p>BD: Blutdruck. DBD: diastolischer Blutdruck. k. A.: keine Angaben. MABD: mittlerer arterieller Blutdruck. n. s.: nicht signifikant. SBD: systolischer Blutdruck.</p>
---

## 5.4 Ergebnisse des Wirkstoffgruppenvergleichs

Zur besseren Veranschaulichung des Nutzens der einzelnen antihypertensiven Wirkstoffgruppen werden in diesem Abschnitt die Ergebnisse zu folgenden Therapiezielen im Vergleich zu den jeweils übrigen antihypertensiven Wirkstoffgruppen präsentiert.

1. Gesamtmortalität
2. schwere kardiale und zerebrale Komplikationen
  - a. Gesamtrate der Myokardinfarkte (tödlich und nicht tödlich)
  - b. Gesamtrate der Insulte (tödlich und nicht tödlich)
  - c. Gesamtrate der Herzinsuffizienz
  - d. Gesamtrate der kombinierten kardiovaskulären Endpunkte

Diese Zusammenfassung beschränkt sich auf die in den Studien regelmäßig berichteten patientenrelevanten Therapieziele. Weitere Endpunkte, die nur vereinzelt in Publikationen vorkommen, sind aus Gründen der Übersichtlichkeit nicht berücksichtigt und werden jeweils in Abschnitt 5.3 „Ergebnisse zu Therapiezielen“ beschrieben.

### 5.4.1 Diuretika vs. andere antihypertensive Wirkstoffgruppen der ersten Wahl

Vergleichsstudien mit Diuretika liegen für 3 von 4 möglichen Wirkstoffgruppenvergleichen vor (Abbildung 36). Im Vergleich Diuretika vs. *Beta-Blocker* wurden 2 Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Der Unterschied zwischen diesen Substanzgruppen war bezüglich aller genannten Therapieziele nie statistisch signifikant. Zum Vergleich Diuretika vs. *ACE-Hemmer* fanden sich Ergebnisse nur in der ALLHAT-Studie. Beide Wirkstoffgruppen waren hinsichtlich der Gesamtmortalität und des Myokardinfarkts gleichwertig, jedoch ereigneten sich die Endpunkte Insult, Herzinsuffizienz und kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt statistisch signifikant häufiger in der ACE-Hemmer-Gruppe. Zum Vergleich Diuretika vs. *Kalziumantagonisten* konnten insgesamt 6 Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Diese zeigten einen statistisch signifikanten Vorteil der Diuretika hinsichtlich des Auftretens einer Herzinsuffizienz. Die Ergebnisse für alle anderen berichteten Therapieziele unterschieden sich nicht statistisch signifikant. Vergleichsstudien von Diuretika mit *Angiotensin-II-Antagonisten* fehlten.

Zusammenfassend waren Diuretika in keinem der vorhandenen direkten Vergleiche der jeweiligen Vergleichssubstanz unterlegen. Im Gegenteil, es zeigte sich für den Vergleich zum ACE-Hemmer ein signifikanter Vorteil im Sinne einer Reduktion der Insulte, des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts und der Herzinsuffizienzrate. Darüber hinaus zeigten Diuretika hinsichtlich des Auftretens der Herzinsuffizienzrate einen statistisch signifikanten Vorteil im Vergleich zu den Kalziumantagonisten.

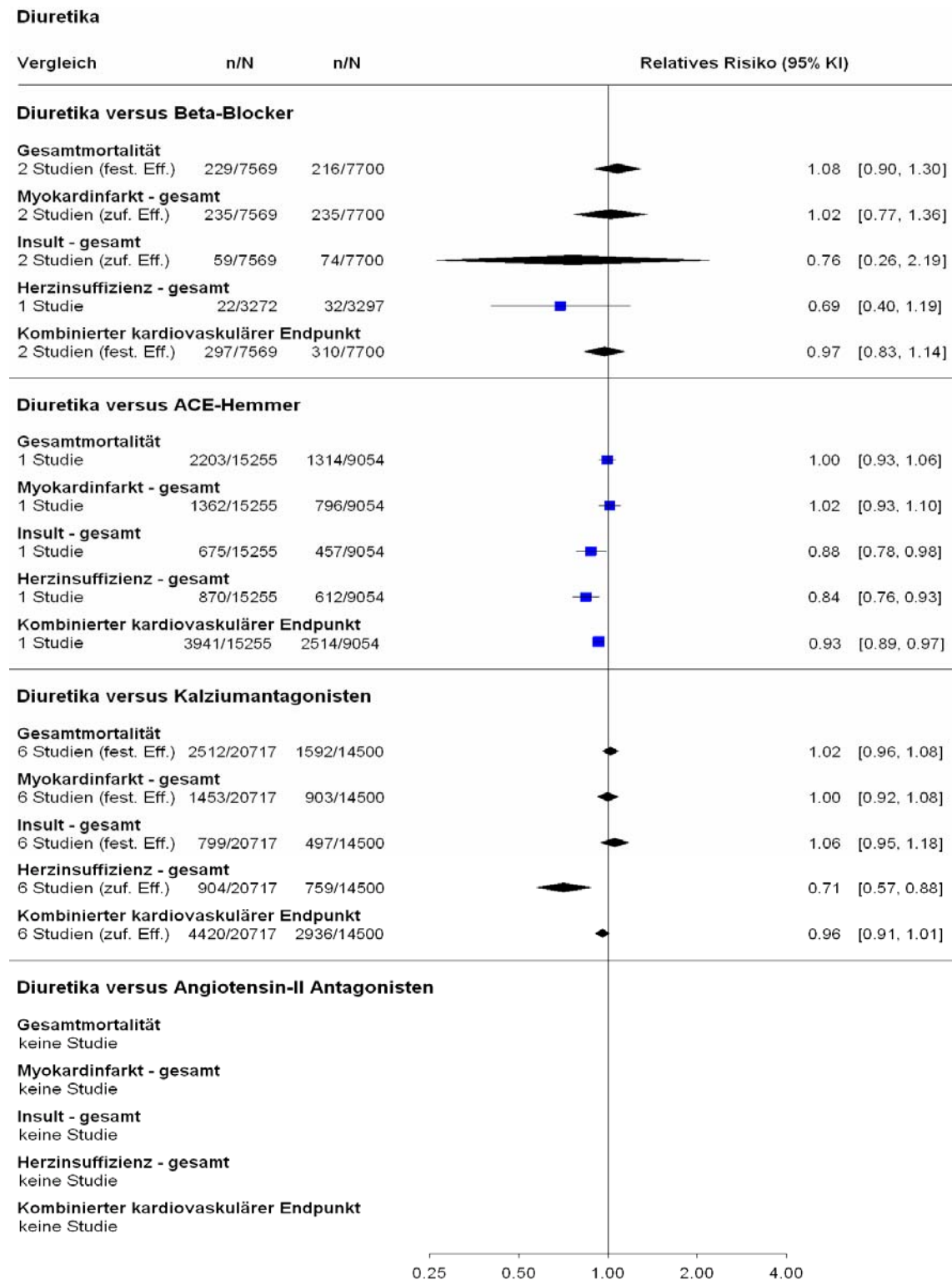


Abbildung 36: Zusammenfassende Darstellung aller vergleichenden Studien Diuretika vs. andere Antihypertensiva der ersten Wahl (inkl. Meta-Analysen oder Präsentation der Einzelstudien)

n: Zahl der Patienten, N: Zahl der Patienten mit Ereignis, fest. Eff.: feste Effekte, zuf. Eff.: zufällige Effekte, 95 %-KI: Konfidenzintervall



#### **5.4.2 Beta-Blocker vs. andere antihypertensive Wirkstoffgruppen der ersten Wahl**

Vergleichsstudien mit Beta-Blockern liegen für alle 4 möglichen Wirkstoffgruppenvergleiche vor (Abbildung 37). Hinsichtlich des Vergleichs Beta-Blocker vs. *Diuretika* fanden sich 2 Studien. Der Unterschied zwischen den Substanzgruppen bezüglich aller genannten Therapieziele war nie statistisch signifikant. Obwohl zum Vergleich von Beta-Blockern mit *ACE-Hemmern* 2 Studien vorliegen, ist die Datenlage unbefriedigend. In der UKPDS-39 wurden ausschließlich Typ-2-Diabetiker und in der AASK nur Patienten mit hypertensiver Nephropathie untersucht. Eine allgemeine Aussage bezüglich eventueller unterschiedlicher Effekte ist daher nur eingeschränkt möglich. Die berichteten Ereignisraten unterschieden sich für keines der berichteten Therapieziele statistisch signifikant. Nur 1 Studie fand sich zum Vergleich Beta-Blocker vs. *Kalziumantagonisten* und für keines der berichteten Therapieziele konnte ein statistisch signifikanter Unterschied gezeigt werden. In der LIFE-Studie, die nur Patienten mit LVH einschloss, zeigte der *Angiotensin-II-Antagonist* im Vergleich zum Beta-Blocker einen statistisch signifikanten Vorteil hinsichtlich der Insultrate und des Auftretens des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts. In der MRC-Studie zeigte sich für Beta-Blocker ein statistisch signifikant höheres Risiko für Schlaganfall im Vergleich zu Diuretika. Die HAPPHY-Studie zeigte keinen statistisch signifikanten diesbezüglichen Unterschied.

Bei insgesamt relativ schlechter Datenlage bezüglich der einzelnen Wirkstoffgruppenvergleiche ergab sich für die Beta-Blocker lediglich im Vergleich zum Angiotensin-II-Antagonisten hinsichtlich der Therapieziele Gesamtrate der Insulte sowie des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Angiotensin-II-Antagonisten. Für Vergleiche mit weiteren Wirkstoffgruppen zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

**Beta-Blocker**

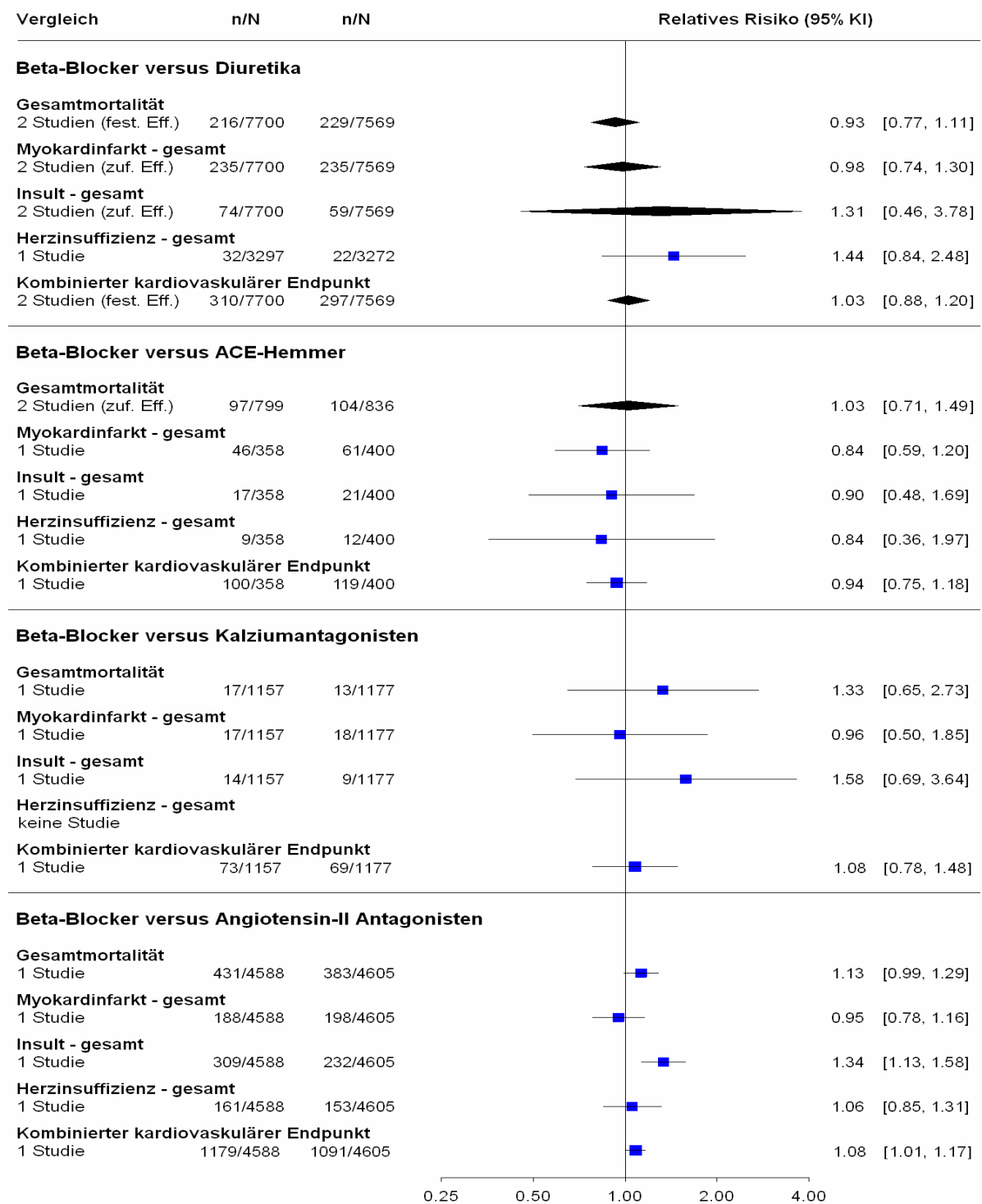


Abbildung 37: Zusammenfassende Darstellung aller vergleichenden Studien Beta-Blocker vs. andere Antihypertensiva der ersten Wahl (inkl. Meta-Analysen oder Präsentation der Einzelstudien)

n: Zahl der Patienten, N: Zahl der Patienten mit Ereignis, fest. Eff.: feste Effekte, zuf. Eff.: zufällige Effekte, 95 %-KI: Konfidenzintervall

### 5.4.3 ACE-Hemmer vs. andere antihypertensive Wirkstoffgruppen der ersten Wahl

Vergleichsstudien mit ACE-Hemmern liegen für 3 von 4 möglichen Wirkstoffgruppenvergleichen vor (Abbildung 38). Den Vergleich ACE-Hemmer vs. *Diuretika* untersuchte nur die ALLHAT-Studie. Die Ereignisrate hinsichtlich der Gesamtmortalität und des Myokardinfarkts war nicht unterschiedlich. Schlaganfälle, Herzinsuffizienzen und der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt traten in der ACE-Hemmer-Gruppe statistisch signifikant häufiger auf. Im Vergleich ACE-Hemmer vs. *Beta-Blocker* ist eine Aussage bezüglich eventueller unterschiedlicher Effekte nur eingeschränkt möglich, da eine der beiden Studien (UKPDS-39) ausschließlich Typ-2-Diabetiker und die zweite (AASK) nur Patienten mit hypertensiver Nephropathie untersuchte. Die Ereignisrate unterschied sich für keines der berichteten Therapieziele statistisch signifikant. 3 Studien konnten für den Vergleich ACE-Hemmer vs. *Kalziumantagonisten* in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Für das Therapieziel Insult lagen Ergebnisse nur in der ALLHAT-Studie vor. Diese zeigte einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten des Kalziumantagonisten. Die gemeinsame Analyse der 3 Studien ergab, dass die ACE-Hemmer den Kalziumantagonisten hinsichtlich der Gesamtrate der Herzinsuffizienz statistisch signifikant überlegen waren, während die Endpunkte Gesamtmortalität, Gesamtrate der Myokardinfarkte sowie der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt sich nicht statistisch signifikant zwischen den beiden Wirkstoffgruppen unterschieden. Direkte Vergleichsstudien von ACE-Hemmern mit *Angiotensin-II-Antagonisten* waren nicht vorhanden.

Zusammenfassend sind ACE-Hemmer den Diuretika, hinsichtlich der Schlaganfälle, der Herzinsuffizienz und des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts unterlegen. Mit Beta-Blockern sind sie, bei allerdings relativ schlechter Datenlage, vergleichbar. Im Vergleich mit Kalziumantagonisten präsentierten sich ACE-Hemmer im Endpunkt Gesamtrate der Insulte statistisch signifikant schlechter, sie sind hingegen für den Endpunkt Gesamtrate der Herzinsuffizienz den Kalziumantagonisten wiederum statistisch signifikant überlegen.

**ACE-Hemmer**

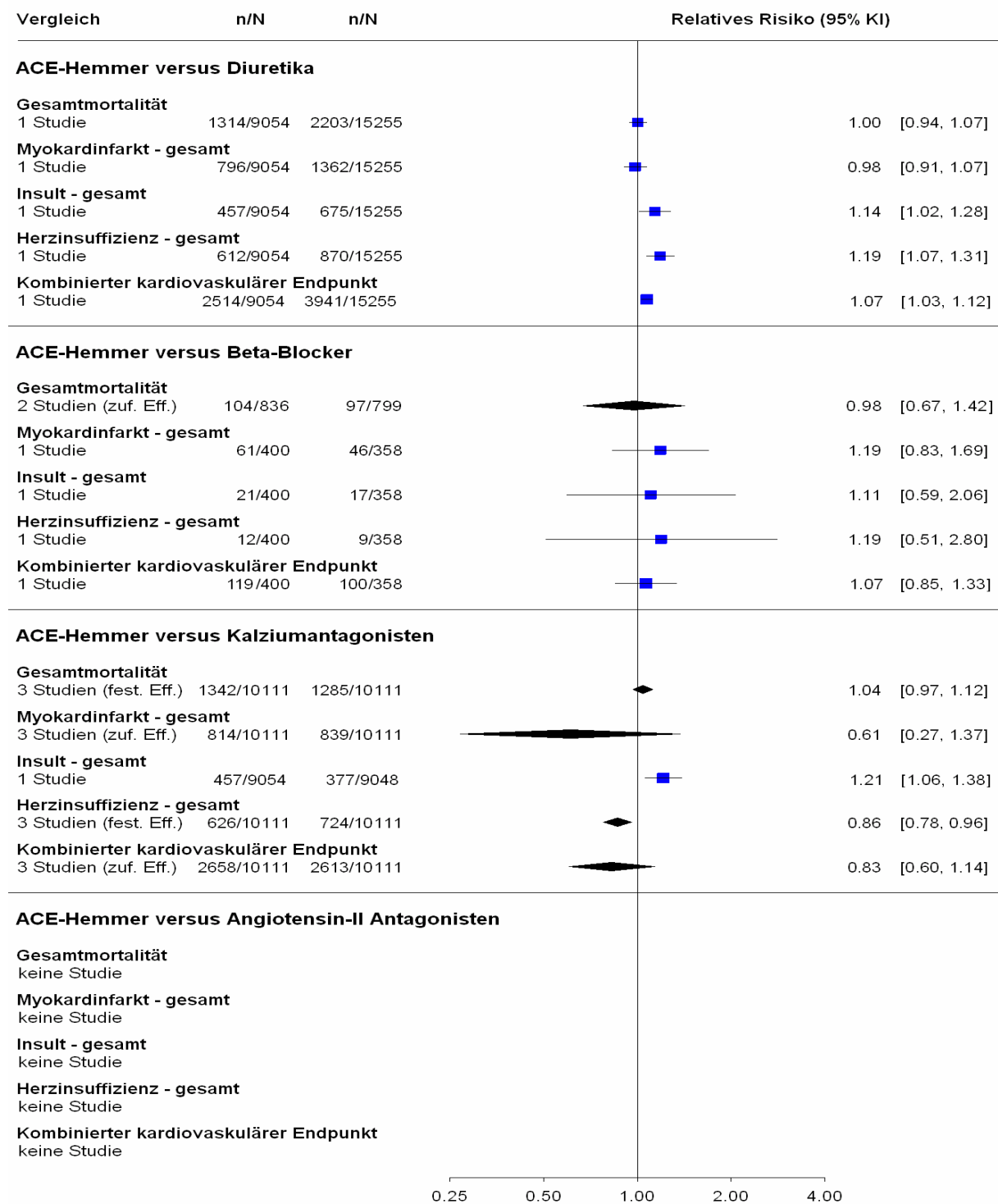


Abbildung 38: Zusammenfassende Darstellung aller vergleichenden Studien ACE-Hemmer vs. andere Antihypertensiva der ersten Wahl (inkl. Meta-Analysen oder Präsentation der Einzelstudien)

n: Zahl der Patienten, N: Zahl der Patienten mit Ereignis, fest. Eff.: feste Effekte, zuf. Eff.: zufällige Effekte, 95 %-KI: Konfidenzintervall

#### **5.4.4 Kalziumantagonisten vs. andere antihypertensive Wirkstoffgruppen der ersten Wahl**

Vergleichsstudien mit Kalziumantagonisten liegen für alle 4 möglichen Wirkstoffgruppenvergleiche vor (Abbildung 39). Im Vergleich Kalziumantagonisten vs. *Diuretika* fanden sich insgesamt 6 in die Meta-Analyse eingeschlossene Studien mit einem statistisch signifikanten Vorteil der Diuretika hinsichtlich der Gesamtrate Herzinsuffizienz. Alle anderen gepoolten Therapieziele unterschieden sich nicht statistisch signifikant. Nur 1 Studie fand sich zum Vergleich Kalziumantagonist vs. *Beta-Blocker*. Diese fand für keines der berichteten Therapieziele einen statistisch signifikanten Unterschied. 3 Studien konnten für den Vergleich Kalziumantagonisten vs. *ACE-Hemmer* in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Allerdings gab es für das Therapieziel Gesamtrate Insult nur Angaben in der ALLHAT-Studie, wobei ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Kalziumantagonisten berichtet wurde. Im Gegensatz dazu war der ACE-Hemmer im Gesamtergebnis dem Kalziumantagonisten hinsichtlich der Herzinsuffizienz statistisch signifikant überlegen. Gesamtmortalität, Gesamtrate Myokardinfarkt sowie der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt unterschieden sich nicht statistisch signifikant zwischen den beiden Wirkstoffgruppen. Im Vergleich Kalziumantagonisten vs. *Angiotensin-II-Antagonisten* wurden 2 Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Lediglich für das Therapieziel Gesamtrate Myokardinfarkt fand sich mit Angaben in 1 Studie, eine statistisch signifikante Senkung zugunsten der Kalziumantagonisten.

Für Kalziumantagonisten bestand im Vergleich zu ACE-Hemmern eine statistisch signifikant bessere Wirkung bei der Gesamtrate der Insulte. Im Vergleich zum Angiotensin-II-Antagonisten war der Kalziumantagonist hinsichtlich der Myokardinfarktrate überlegen. Umgekehrt zeigte sich ein Nachteil der Kalziumantagonisten bezüglich der Herzinsuffizienzrate im Vergleich zu Diuretika und den ACE-Hemmern. Zusammenfassend lässt sich für die meisten der vordefinierten Therapieziele kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Kalziumantagonisten und Vergleichssubstanzen nachweisen.

**Kalziumantagonisten**

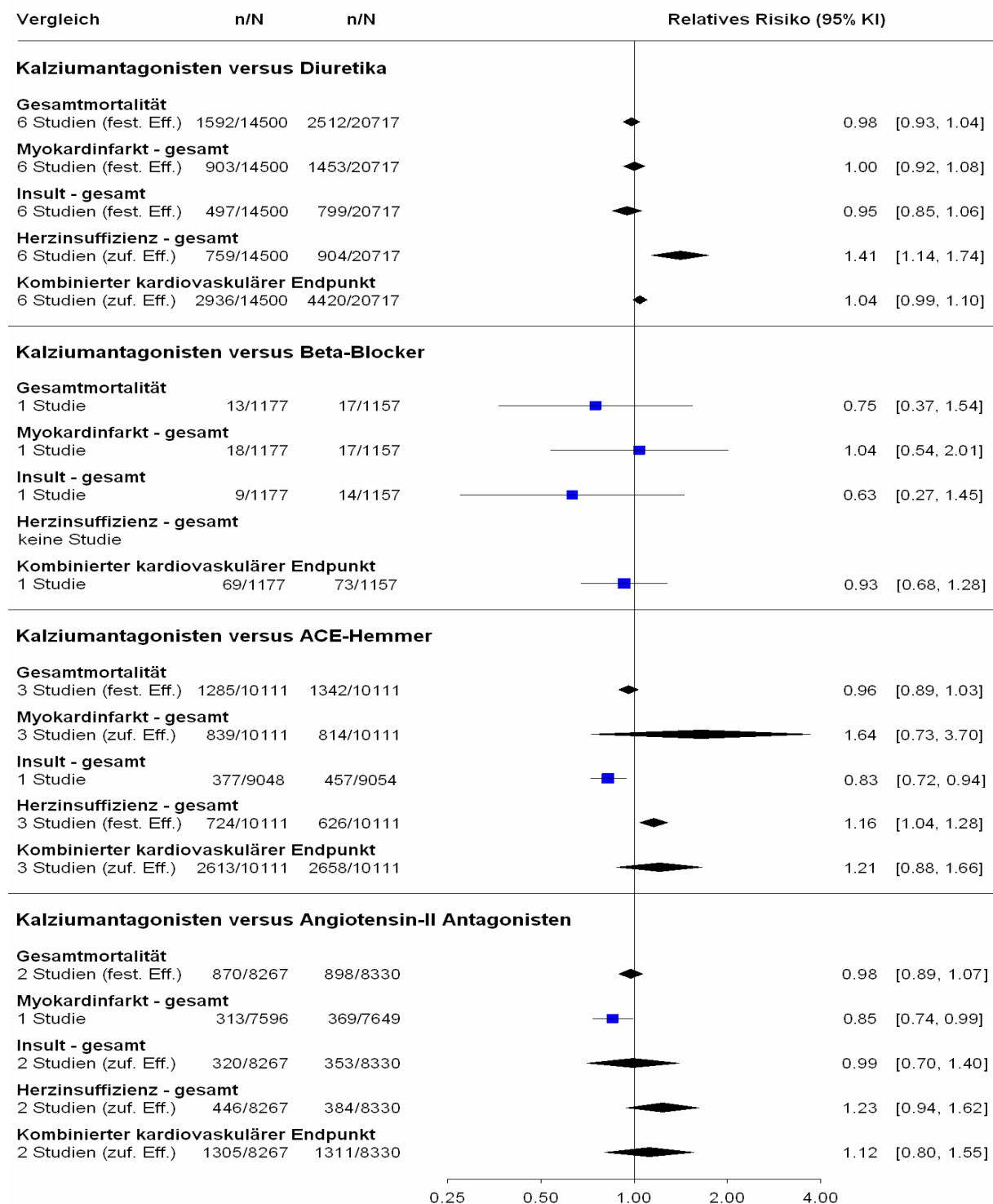


Abbildung 39: Zusammenfassende Darstellung aller vergleichenden Studien Kalziumantagonisten vs. andere Antihypertensiva der ersten Wahl (inkl. Meta-Analysen oder Präsentation der Einzelstudien)

n: Zahl der Patienten, N: Zahl der Patienten mit Ereignis, fest. Eff.: feste Effekte, zuf. Eff.: zufällige Effekte, 95 %-KI: Konfidenzintervall

#### **5.4.5 Angiotensin-II-Antagonisten vs. andere antihypertensive Wirkstoffgruppen der ersten Wahl**

Direkte Vergleichsstudien, die in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden fanden sich nur für 2 von 4 möglichen Vergleichen. Im Vergleich *Beta-Blocker* vs. Angiotensin-II-Antagonisten zeigte die LIFE-Studie bei Patienten mit LVH einen statistisch signifikanten Vorteil für den Angiotensin-II-Antagonisten hinsichtlich des Insults und des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts. Im Vergleich Angiotensin-II-Antagonisten vs. *Kalziumantagonisten* wurden 2 Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Lediglich für das Therapieziel Gesamtrate der Myokardinfarkte zeigte sich eine statistisch signifikante ausgeprägtere Senkung zugunsten der Kalziumantagonisten (Abbildung 40).

Zusammenfassend lässt sich für Angiotensin-II-Antagonisten feststellen, dass diese, verglichen mit anderen Wirkstoffgruppen der ersten Wahl, schlecht untersucht sind. Es fehlen direkte Vergleichsstudien mit Diuretika und ACE-Hemmern. Lediglich im direkten Vergleich zu Beta-Blockern war der Angiotensin-II-Antagonist hinsichtlich der Therapieziele Gesamtrate der Insulte sowie Rate des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts statistisch signifikant besser. Statistisch signifikant schlechter schnitten Angiotensin-II-Antagonisten hinsichtlich der Myokardinfarktrate im Vergleich zu Kalziumantagonisten ab.

**Angiotensin-II Antagonisten**

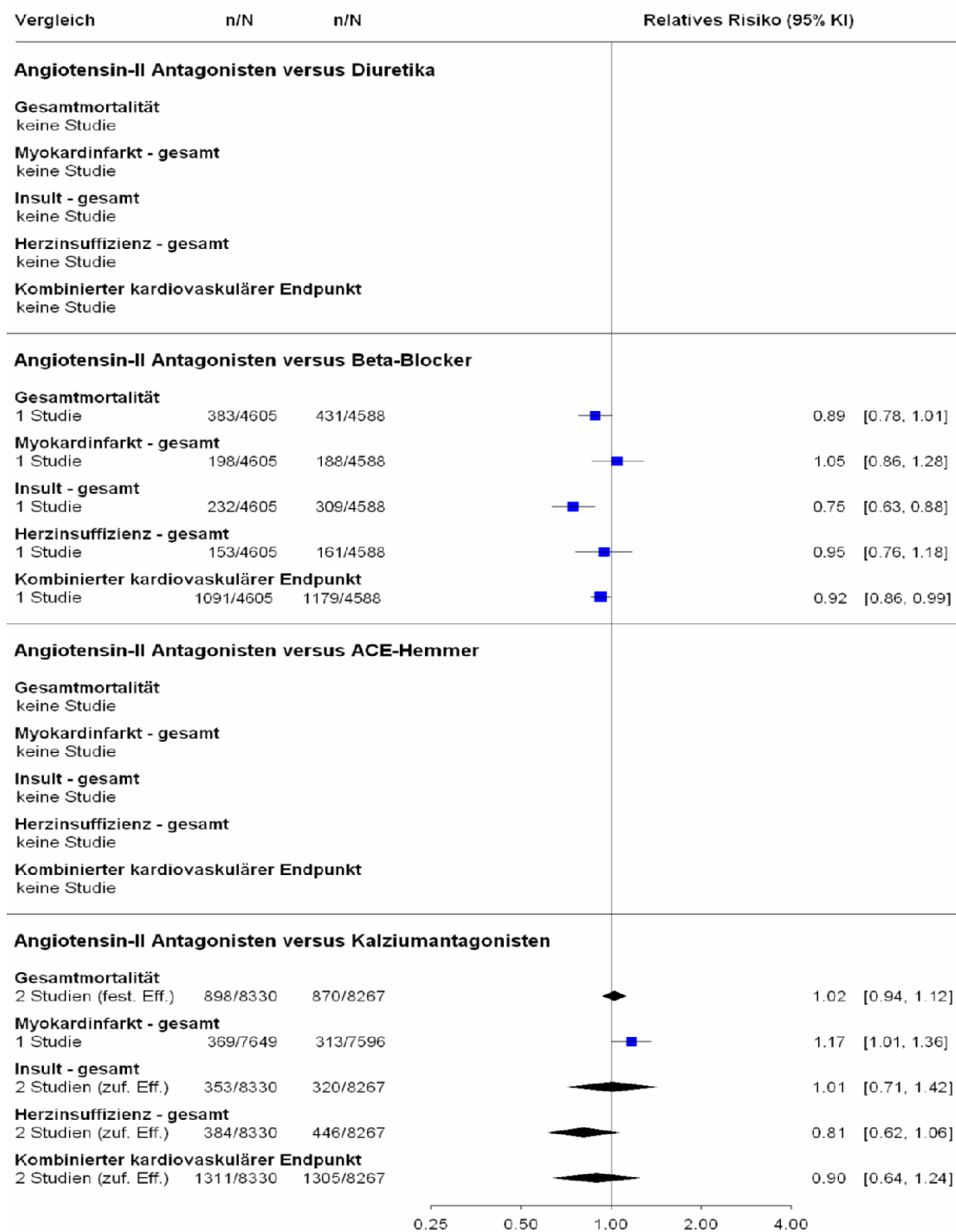


Abbildung 40: Zusammenfassende Darstellung aller vergleichenden Studien Angiotensin-II-Antagonisten vs. andere Antihypertensiva der ersten Wahl (inkl. Meta-Analysen oder Präsentation der Einzelstudien)

n: Zahl der Patienten, N: Zahl der Patienten mit Ereignis, fest. Eff.: feste Effekte, zuf. Eff.: zufällige Effekte, 95 %-KI: Konfidenzintervall



### **Zusammenfassung für alle Wirkstoffgruppen**

Zusammenfassend gilt für alle Wirkstoffgruppen, dass hinsichtlich des Therapieziels Gesamtmortalität in keinem Fall ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Substanzen gefunden wurde. Diuretika waren die einzigen antihypertensiven Substanzen, die für alle Therapieziele nie statistisch signifikant schlechter im Vergleich zu den anderen Wirkstoffgruppen abschnitten. Für einzelne Parameter wie Herzinsuffizienz, Insult und den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt zeigte sich für Diuretika im Vergleich zu ACE-Hemmern ein statistisch signifikanter Vorteil und ebenso für die Herzinsuffizienz im Vergleich zu Kalziumantagonisten. Für Beta-Blocker gab es bei keinem der genannten Therapieziele einen statistisch signifikanten Vorteil. Dies gilt, mit einer Ausnahme, auch für die ACE-Hemmer. Diese waren nur hinsichtlich der Herzinsuffizienz den Kalziumantagonisten statistisch signifikant überlegen. Für die Kalziumantagonisten zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der Ereignisrate Insult im Vergleich zu den ACE-Hemmern sowie für den Endpunkt Gesamtrate der Myokardinfarkte im Vergleich zu den Angiotensin-II-Antagonisten. Für die Angiotensin-II-Antagonisten fand sich bei insgesamt nur 2 vorhandenen Vergleichen mit anderen Wirkstoffgruppen ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich des Insults und des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts gegenüber den Beta-Blockern.

## 5.5 Subgruppenanalysen

Die Durchführung von Subgruppenanalysen in Form einer Meta-Analyse, so wie im Berichtsplan vorgesehen (siehe Abschnitt 4.4.5), erwies sich angesichts der in den Einzelpublikationen berichteten Daten als nicht möglich.

Im Folgenden wird jedoch dargestellt, welche differenzierten Aussagen zu einzelnen, vorab definierten Subgruppen innerhalb von Einzelstudien sich aus den relevanten Publikationen ableiten lassen. In den Publikationen wurden vereinzelt prädefinierte Subgruppenanalysen bezüglich Geschlecht, Alter, Diabetes mellitus als Begleiterkrankung sowie ethnischer Zugehörigkeit präsentiert. Zu den anderen im Berichtsplan vorgesehenen Subgruppen standen auch in den Einzelstudien keine Daten zur Verfügung.

### 5.5.1 Geschlecht

Bis auf die HAPPHY-Studie, die ausschließlich Männer in die Untersuchung einschloss, waren in allen Studien Frauen und Männer vertreten. In keiner dieser Studien ergab sich ein Hinweis darauf, dass der Fokus gezielt auf die Untersuchung einer der beiden Geschlechtsgruppen gelegt wurde. Die Verteilung der Geschlechter innerhalb der einzelnen randomisierten Gruppen war, wie aus Tabelle 6 „Basisdaten“ entnommen werden kann, weitgehend ausgeglichen (vgl. dazu auch Abschnitt 5.2.1 „Studiendesign und Studienpopulationen“).

Relevante prädefinierte Subgruppenauswertungen nach dem Geschlecht lagen in der Publikation zur ALLHAT-Studie [8] für die Therapieziele primärer Endpunkt (kombinierte Inzidenz tödlicher koronarer Herzkrankheit oder nicht tödlicher Myokardinfarkte), Gesamtmortalität, Insult, kombinierte koronare Herzkrankheit, kombinierte kardiovaskuläre Erkrankungen und Herzinsuffizienz vor.

Aus der Abbildung 6 (S. 2993 [8]), die das relative Risiko der präspezifizierten Subgruppen für den Vergleich *Diuretikum vs. ACE-Hemmer* darstellt, ist ersichtlich, dass es nur für das Therapieziel Insult einen geschlechtsspezifischen Unterschied gab. Dabei profitierten lediglich Frauen statistisch signifikant von einer Diuretikatherapie (RR für Lisinopril: 1,22; 95 %-KI [1,01; 1,46]); hingegen bestand für Männer nur ein Trend zugunsten des Diuretikums hinsichtlich einer reduzierten Insultrate (RR für Lisinopril: 1,10; 95 %-KI [0,94; 1,29]). Ergebnisse eines Interaktionstests wurden jedoch nicht angegeben. Aufgrund der Angaben im Text ist jedoch anzunehmen, dass keine statistisch signifikante Interaktion bestand. Die Ergebnisse der übrigen berichteten Therapieziele entsprechen jenen der Gesamtstudienpopulation und zeigen keinen geschlechtsspezifischen Unterschied.

Die entsprechende Abbildung 5 (S. 2992 [8]), zu den präspezifizierten Subgruppen für den Vergleich *Diuretikum vs. Kalziumantagonist* zeigte in keiner der nach Geschlecht getrennten

Darstellungen einen Unterschied zwischen Frauen und Männern. Die berichteten Resultate unterschieden sich nicht von denen der gesamten Studienpopulation.

In der ALLHAT-Studie fand sich für den Endpunkt Schlaganfall ein statistisch signifikanter Vorteil für Diuretika im Vergleich mit ACE-Hemmern insgesamt und für Frauen. In der Untergruppe der Männer erreichte das Ergebnis die Signifikanzschwelle nicht. Dieses Ergebnis kann allenfalls als hypothesengenerierender Hinweis auf einen geschlechtsspezifischen Effekt, nicht jedoch als abschließender Beleg angesehen werden. Für den Wirkstoffgruppenvergleich Diuretikum vs. Kalziumantagonist zeigten sich für die Subgruppen der Frauen und Männer keine Abweichungen vom Gesamtgruppenergebnis.

### 5.5.2 Alter

Prädefinierte Subgruppenauswertungen für bestimmte Altersgruppen zu den im Berichtsplan als relevant definierten Zielkriterien lagen nur in der ALLHAT-Studie [8] für folgende Therapieziele vor: primärer Endpunkt (kombinierte Inzidenz tödlicher koronarer Herzkrankheit oder nicht tödlicher Myokardinfarkte), Gesamtmortalität, Insult, kombinierte koronare Herzkrankheit, kombinierte kardiovaskuläre Erkrankungen und Herzinsuffizienz. Wie in Abbildung 6 (S. 2993 [8]) zum relativen Risiko in den präspezifizierten Subgruppen ersichtlich, wichen im Wirkstoffgruppenvergleich *Diuretikum vs. ACE-Hemmer* die Ergebnisse der Subgruppenanalyse der < 65- und  $\geq$  65-jährigen Patienten für das Therapieziel Insult, den kombinierten Endpunkt koronare Herzkrankheit und kardiovaskuläre Erkrankungen vom Ergebnis der gesamten Studiengruppe ab.

In der Gesamtgruppe profitierten die Patienten von einer Diuretikatherapie hinsichtlich des Endpunkts Insult statistisch signifikant; hingegen war in den Subgruppen der < 65 und  $\geq$  65 jährigen Patienten ein statistisch nicht signifikanter Vorteil zugunsten des Diuretikums gegeben. Patienten mit einem Alter  $\geq$  65 Jahren profitierten hinsichtlich der Rate der kombinierten koronaren Herzerkrankung im Unterschied zum Gesamtgruppenergebnis statistisch signifikant von einer Diuretikatherapie. Für jüngere Patienten wurde dieser statistisch signifikante Vorteil nicht gezeigt. Für diesen Endpunkt bestand eine statistisch signifikante Interaktion ( $p = 0,01$ ) mit einem RR für Lisinopril von 0,94 (95 %-KI [0,84; 1,05]) für Patienten < 65 Jahren vs. einem RR für Lisinopril von 1,11 (95 %-KI [1,03; 1,20]) für Patienten mit einem Alter von  $\geq$  65 Jahren. Dieser Effekt bestand allerdings nicht mehr, wenn das Alter als kontinuierliche Variable ins Modell einfluss. Bezüglich des kombinierten Endpunktes kardiovaskuläre Erkrankung war das Gesamtgruppenergebnis statistisch signifikant zugunsten des Diuretikums reduziert. Der statistisch signifikante Vorteil für das Diuretikum zeigte sich auch in der Altersgruppe der  $\geq$  65-Jährigen mit einem RR für Lisinopril von 1,13 (95 %-KI [1,06; 1,20]). Für die Gruppe der < 65-Jährigen war dieser Effekt nicht mehr vorhanden. Ergebnisse eines Interaktionstests wurden nicht angegeben. Es erscheint jedoch, wie aus dem Text der Publikation zu entnehmen, unwahrscheinlich, dass sich der Therapieeffekt zwischen jüngeren und älteren Patienten unterschied. Sowohl für den

kombinierten Endpunkt der koronaren Ereignisse als auch für den kombinierten Endpunkt der kardiovaskulären Erkrankungen war der Unterschied bei den Jüngeren nicht mehr statistisch signifikant. Als Grund dafür kann auch angegeben werden, dass die Häufigkeit des Auftretens von kardiovaskulären Ereignissen in einem jüngeren Patientenkollektiv generell niedriger ist und daher auch statistisch signifikante Unterschiede aufgrund der niedrigeren Ereigniszahl schwerer nachzuweisen sind.

Wie aus Abbildung 5 (S. 2992 [8]) mit den Auswertungen der präspezifizierten Subgruppen ersichtlich, gab es für den Vergleich *Diuretikum vs. Kalziumantagonisten* in den Subgruppen der < 65 und  $\geq 65$ -Jährigen hinsichtlich der berichteten Therapieziele (primärer Endpunkt, Gesamtmortalität, Insult, kombinierte koronare Herzkrankheit, kombinierte kardiovaskuläre Erkrankung und Herzinsuffizienz) keinen statistisch signifikanten Unterschied zur gesamten Studienpopulation.

Insgesamt lässt sich aus den Ergebnissen der ALLHAT-Studie für den Vergleich Diuretika vs. ACE-Hemmer lediglich ableiten, dass ältere Patienten von einer Diuretikatherapie hinsichtlich der kardiovaskulären Erkrankungsrate stärker profitieren als jüngere Patienten. Für den Wirkstoffgruppenvergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten zeigen sich für die Subgruppen der Jüngeren und Älteren keine Abweichungen vom Gesamtgruppenergebnis.

### **5.5.3 Begleiterkrankungen – Patienten mit Diabetes mellitus**

Beinahe die Hälfte aller bewerteten Studien schloss Patienten mit Diabetes mellitus von der Teilnahme teilweise oder ganz aus. In der MRC-, der HAPPHY- und der AASK-Studie wurden alle Patienten mit Diabetes mellitus ausgeschlossen. In der MIDAS-Studie wurden lediglich Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus und jene mit erhöhter Blutglukosekonzentration ausgeschlossen. In der VHAS-Studie waren Diabetes mellitus Typ 1 und unkontrollierter Diabetes mellitus Typ 2 Ausschlusskriterien. Von der NICS-EH-Studie waren alle Patienten mit behandlungsbedürftigem Diabetes mellitus und in der ELSA-Studie alle Patienten mit Insulinabhängigkeit ausgeschlossen. Die UKPDS-39- und die ABCD-Studie schlossen dagegen ausschließlich Patienten mit Diabetes mellitus ein. In 3 weiteren Studien hatte ein Teil der Patienten einen Diabetes mellitus zu Studienbeginn (SHELL: 13 % Diuretikagruppe vs. 14 % Kalziumantagonistengruppe; MOSES: 38 % Kalziumantagonistengruppe vs. 36 % Angiotensin-II-Antagonisten-Gruppe; VALUE: 35 % Kalziumantagonistengruppe vs. 34 % Angiotensin-II-Antagonisten-Gruppe), wobei für dieses Patientenkollektiv keine Subgruppenauswertung präsentiert wurde. Auswertungen für prädefinierte diabetische Subgruppen fanden sich in der ALLHAT-, der INSIGHT-, der LIFE- und der JMIC-B-Studie.

In der ALLHAT-Studie [8] wurde ein Diabetes mellitus aufgrund von Nüchternblutzuckerwerten > 140 mg/dl oder Gelegenheitsblutzuckerwerten von > 200 mg/dl und/oder aufgrund eines Bedarfs an Insulin oder einer oralen antidiabetischen Therapie innerhalb der letzten 2 Jahre diagnostiziert. Mit 36–37 % war der Anteil der Typ-2-Diabetiker

in allen 3 Behandlungsgruppen gleichmäßig verteilt. Die Subgruppe in dieser Studie umfasste nach dieser Definition insgesamt 12 063 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2. In einer anderen Publikation [52], in der die klinischen Outcomes für Patienten mit Typ-2-Diabetes jenen für Patienten mit gestörter Glukosetoleranz und mit Normoglykämie gegenübergestellt wurden, wurden zusätzlich auch alle Patienten mit einem Nüchternblutzucker von  $\geq 126$  mg/dl am Studienbeginn als Diabetiker gewertet, sodass sich diese Auswertung auf 13 101 Patienten bezieht. In weiterer Folge werden nun die Ergebnisse für die 12 063 diabetischen Patienten aus der ALLHAT 2002 [8] berichtet, weil diese der im Studienprotokoll prädefinierten Subgruppe entsprechen. Diese Ergebnisse unterscheiden sich jedoch nur unwesentlich von den Post-hoc-Auswertungen in der ALLHAT-Publikation aus dem Jahr 2005 [52].

In der Subgruppenauswertung der Typ-2-Diabetiker für den Vergleich *Diuretika- vs. ACE-Hemmer* zeigte sich im Gegensatz zur Gesamtpopulation weder für die Schlaganfallhäufigkeit (RR für Lisinopril 1,07; 95 %-KI [0,90; 1,28]) noch für das Auftreten des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts (RR für Lisinopril 1,08; 95 %-KI [1,00; 1,17]) ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Es war jedoch für den kombinierten Endpunkt kardiovaskulärer Erkrankungen ein Trend zugunsten der Diuretika vorhanden. Für die Subgruppe der Patienten ohne Diabetes mellitus waren die Ergebnisse hinsichtlich des Insults und des kombinierten Endpunkts kardiovaskulärer Erkrankungen statistisch signifikant zugunsten der Diuretika. Sie entsprechen damit den Ergebnissen der Gesamtgruppe. Das Ergebnis eines formalen Interaktionstests wurde für keinen der beiden unterschiedlichen Endpunkte angegeben. Es lässt sich jedoch aus dem Text [8] ableiten, dass ein unterschiedlicher Therapieeffekt zwischen den Gruppen nicht vorhanden war. Für alle weiteren Therapieziele (primärer Endpunkt (kombinierte Inzidenz tödlicher koronarer Herzkrankheit oder nicht tödlicher Myokardinfarkte), Gesamtmortalität, kombinierte koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz), die für die Diabetessubgruppe berichtet wurden, gab es keine Abweichungen von den Ergebnissen der Gesamtpopulation.

Für die Auswertung *Diuretika vs. Kalziumantagonisten* ergab sich kein Unterschied hinsichtlich der berichteten Endpunkte (primärer Endpunkt (kombinierte Inzidenz tödlicher koronarer Herzkrankheit oder nicht tödlicher Myokardinfarkte), Gesamtmortalität, Insult, kombinierte koronare Herzkrankheit, kombinierte kardiovaskuläre Erkrankung und Herzinsuffizienz) zwischen den Subgruppen der Patienten mit und ohne Diabetes mellitus und der Gesamtstudienpopulation.

Bei der INSIGHT-Studie, die ein *Diuretikum vs. einen Kalziumantagonisten* verglich, wurden die Ergebnisse der prädefinierten diabetesbezogenen Subgruppen in einer eigenen Publikation berichtet [45]. Das Vorliegen eines Typ-1- oder Typ-2-Diabetes war dabei nach den WHO Kriterien mit einem zufällig ermittelten Blutzucker im Kapillarblut  $> 11,0$  mmol/l oder über eine vorhandene blutzuckersenkende Therapie definiert. Zwischen der Hauptpublikation und

der Subgruppenpublikation gibt es unterschiedliche Definitionen des kombinierten sekundären Endpunkts. Während dieser in der Hauptpublikation [26] den kombinierten primären Endpunkt (kardio- oder zerebrovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Insult, nicht tödliche Herzinsuffizienz), den nicht kardiovaskulären Tod, Niereninsuffizienz, neu aufgetretene oder progressive Angina Pectoris und TIA umfasst, ist er in der Subgruppenpublikation als Kombination aus Gesamtmortalität sowie vaskulär und nicht vaskulär bedingtem Tod formuliert. Wenngleich die Ereigniszahlen in der diabetischen und nichtdiabetischen Subgruppe in Zusammenschau mit der Hauptpublikation vermuten lassen, dass es sich in beiden Publikationen um denselben sekundären Endpunkt handelt, so sind die entsprechenden Angaben zu den Subgruppenergebnissen dennoch zu hinterfragen. Für den primären Endpunkt war das Ergebnis weder für Patienten mit Diabetes mellitus noch für die Gesamtpopulation statistisch signifikant unterschiedlich. Der kombinierte sekundäre Endpunkt zeigte in der Auswertung der Gesamtpopulation keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen. Laut der Subgruppenpublikation erreichten unter den Patienten mit Diabetes mellitus statistisch signifikant weniger in der Kalziumantagonistengruppe den sekundären Endpunkt (RR 0,76; 95 %-KI [0,59; 0,97];  $p = 0,03$ ), während es bei Patienten ohne Diabetes mellitus im Trend mehr in der Kalziumantagonistengruppe waren. Aufgrund der Tatsache, dass im Text in der Hypertension-2003-Publikation [45] mehrfach der sekundäre Endpunkt als eine Kombination aus Gesamtmortalität, vaskulär bedingtem Tod und nicht vaskulär bedingtem Tod bezeichnet wurde, wurde am 14. September 2006 eine Autorenanfrage gestellt, auf die wir als Antwort erhielten, dass der sekundäre Endpunkt dem in der Lancetpublikation [26] zitiertem entspreche. Damit wurden zum kombinierten sekundären Endpunkt auch alle TIAs und die Angina Pectoris gezählt, die nicht mit derselben Genauigkeit diagnostiziert werden können wie z. B. der Insult oder Myokardinfarkt. Bei fehlendem statistischen Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen für den primären kombinierten Endpunkt (Ereignisrate: 8,4 % Co-Amilozid vs. 8,3 % Nifedipin) wird auch das signifikante Ergebnis für den kombinierten sekundären Endpunkt nicht als Beweis für eine Überlegenheit des Kalziumantagonisten gewertet.

In der LIFE-Studie, die einen *Beta-Blocker mit einem Angiotensin-II-Antagonisten* verglich, wurden Patienten zu Studienbeginn gemäß den Diagnosekriterien der WHO 1985 als Patienten mit Diabetes mellitus erfasst. Mit ca. 13 % war der Anteil in beiden Behandlungsgruppen gleichmäßig verteilt und ergab für die Gesamtgruppe 1195 Patienten, die auch zu 100 % ausgewertet wurden. Die Interventionsgruppen waren vergleichbar bezüglich Alter, ethnischer Herkunft, Vorerkrankungen, Ausgangsblutdruckwerten, Herzfrequenz und Kriterien für die LVH. Allerdings bestanden tendenziell Unterschiede wie z. B. ein höherer Anteil an Frauen, Rauchern und Patienten mit Vorhofflimmern in der Beta-Blocker-Gruppe.

In der Subgruppe der Diabetiker wurde der systolische Blutdruck mit dem Angiotensin-II-Antagonisten um 3 mm Hg besser gesenkt als in der Beta-Blocker-Gruppe. Die diastolische Blutdruckreduktion war am Studienende in beiden Behandlungsgruppen vergleichbar. Ebenso wie in der Gesamtstudienpopulation besteht für die Subgruppe der Patienten mit Diabetes mellitus ein statistisch signifikanter Vorteil für den Angiotensin-II-Antagonisten (HR für Losartan adjustiert für LVH und Framingham-Risiko-Score: 0,76; 95 % KI [0,58; 0,98];  $p = 0,031$ ) bzgl. des primären Endpunktes (kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität). Im Unterschied zur Gesamtpopulation zeigt sich in der diabetischen Subgruppe auch ein statistisch signifikanter Vorteil bzgl. der Gesamtmortalität (HR für Losartan adjustiert für LVH und Framingham Risk Score: 0,61; 95 %-KI [0,45; 0,84];  $p = 0,002$ ), der kardiovaskulären Mortalität (HR für Losartan adjustiert für LVH und Framingham Risk Score: 0,63; 95 %-KI [0,42; 0,95];  $p = 0,028$ ) sowie bzgl. des Endpunkts Einweisung wegen Herzinsuffizienz (HR für Losartan adjustiert für LVH und Framingham Risk Score: 0,59; 95 %-KI [0,38; 0,92];  $p = 0,019$ ). Für den Endpunkt Schlaganfall war im Gegensatz zur Gesamtauswertung kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapien in der diabetischen Subgruppe (HR für Losartan adjustiert für LVH und Framingham Risk Score: 0,79; 95 %-KI [0,55; 1,14];  $p = 0,204$ ), sondern nur ein Trend zugunsten von Losartan vorhanden. Für keine dieser Auswertungen gab es Angaben zu einem Interaktionstest zwischen Patienten mit und ohne Diabetes mellitus, sodass nicht auf einen tatsächlich vorhandenen Unterschied zwischen den Subgruppen geschlossen werden kann. Die Ergebnisse für die Patienten mit Diabetes mellitus weichen zum Teil beträchtlich von den Ergebnissen der Gesamtpopulation ab. Wie in der Gesamtgruppe war bei Patienten mit Diabetes mellitus die Blutdruckeinstellung in der Angiotensin-II-Antagonisten-Gruppe strenger an den Normwerten orientiert. Die statistisch signifikanten Unterschiede für die Endpunkte kardiovaskuläre Mortalität, Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz zwischen den Medikamentengruppen innerhalb der diabetischen Subgruppe könnten durch diese strengere Blutdruckeinstellung bedingt sein.

In der JMIC-B-Studie wurde die diabetische Subgruppe laut WHO-Kriterien (Diabetes in der Anamnese oder antidiabetische Medikation oder Nüchternblutzucker  $\geq 140$  mg/dl und HbA1c  $\geq 6,5$  %) definiert. Der Anteil an Patienten mit Diabetes mellitus war mit 21 % in der *ACE-Hemmer-Gruppe* vs. 24 % in der *Kalziumantagonistengruppe* weitgehend vergleichbar. Weder für die Subgruppenauswertung der Patienten mit oder ohne Diabetes mellitus noch für die Gesamtauswertung zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen bezüglich des primären Endpunkts (Herztod, plötzlicher Tod, Myokardinfarkt, Angina Pectoris, Herzinsuffizienz (NYHA III oder IV), schwerwiegende Arrhythmien, koronare Interventionen) oder bezüglich der einzelnen sekundären Endpunkte (zerebrovaskuläre Ereignisse, Verschlechterung der Nierenfunktion, nicht kardiale Ereignisse wie Karzinome und Gesamtmortalität) oder für die Kombination dieser sekundären Endpunkte.

Zusammenfassend kann anhand der vorhandenen Subgruppenauswertungen für Patienten mit und ohne Diabetes mellitus die Aussage getroffen werden, dass Ereignisraten in den diabetischen Subgruppen im Vergleich zu nichtdiabetischen Subgruppen höher waren. Es kann aufgrund der Angaben in diesen Studien keine Aussage darüber getroffen werden, ob unterschiedliche Therapieeffekte bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus vorhanden waren.

#### **5.5.4 Ethnische Zugehörigkeit**

Angaben zur Ethnie fanden sich in einem Großteil der eingeschlossenen Studien. In 5 wurde darauf nicht eingegangen, wobei 2 in Japan (JMIC-B und NICS-EH) und 3 Studien in Europa (VHAS, SHELL, MOSES) durchgeführt wurden. Die AASK-Studie schloss ausschließlich Schwarze ein, während in den übrigen 10 der Anteil der Kaukasier überwog. Nähere Details zur Ethnie finden sich in der Tabelle „Übersicht über die eingeschlossenen Studien“ (Tabelle 3). Eine prädefinierte Subgruppenauswertung für die ethnische Zugehörigkeit der Patienten wurde nur in 2 Studien präsentiert.

In der ALLHAT-Studie erfolgte eine prädefinierte Subgruppenauswertung nach Hautfarbe getrennt für Schwarze (Blacks) und Nichtschwarze (Nonblacks), zu denen auch Asiaten und amerikanische Ureinwohner („Native Americans“) und Patienten mit anderer Zugehörigkeit gezählt wurden. Bereits in der Hauptpublikation [8] wurden einige Ergebnisse zu bestimmten Therapiezielen (primärer Endpunkt (kombinierte Inzidenz tödlicher koronarer Herzkrankheit oder nicht tödlicher Myokardinfarkt), Gesamtmortalität, Insult, kombinierte koronare Herzkrankheit, kombinierte kardiovaskuläre Erkrankung und Herzinsuffizienz) nach ethnischen Gruppen getrennt berichtet. In einer eigenen Publikation [53] wurden weitere detaillierte Angaben zur Subgruppe der Schwarzen mit insgesamt 11 792 Patienten (35 % der Gesamtpopulation) und der Subgruppe der Nichtschwarzen mit insgesamt 21 565 Patienten (65 %) veröffentlicht.

Hinsichtlich der berichteten Therapieziele ergab sich beim Vergleich *Diuretika vs. ACE-Hemmer*, wie in der Auswertung der Gesamtstudienpopulation, für den Endpunkt Schlaganfall für die Subgruppe der Schwarzen ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten der Diuretika (RR für Lisinopril: 1,40; 95%-KI [1,17; 1,68];  $p < 0,001$ ), das auch nach einer Blutdruckadjustierung signifikant blieb (RR für Lisinopril: 1,36; 95%-KI [1,10; 1,68]). Der Interaktionstest erbrachte ein signifikantes Ergebnis ( $p = 0,01$ ). Für Nichtschwarze war kein Unterschied bzgl. des Erleidens eines Schlaganfalls vorhanden. Der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt trat in der Gesamtstudienpopulation unter Lisinopril signifikant häufiger auf. Dieser Unterschied war in der Subgruppe der Schwarzen ebenfalls signifikant (RR: 1,19; 95%-KI [1,09; 1,30];  $p < 0,001$ ) und blieb es auch nach Adjustierung für den Blutdruck (RR: 1,17; 95%-KI [1,05; 1,29]). Für Nichtschwarze war der Unterschied zugunsten der Diuretika grenzwertig statistisch nicht signifikant. Die Interaktion war mit  $p = 0,04$  statistisch signifikant. Für den kombinierten Endpunkt koronarer Herzerkrankungen



war der Unterschied zwischen den Gruppen in der Gesamtpopulation statistisch nicht signifikant. Bei der Subgruppenauswertung der Schwarzen fand sich jedoch ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten von Chlorthalidon (RR: 1,15; 95%-KI [1,02; 1,30]), der allerdings nach Adjustierung für den Blutdruck nicht mehr statistisch signifikant unterschiedlich war (RR: 1,07; 95%-KI [0,90; 1,28]). Sowohl bei den Schwarzen als auch bei den Nichtschwarzen waren ACE-Hemmer wie in der Gesamtstudienpopulation hinsichtlich des Auftretens einer Herzinsuffizienz mit einem signifikant höheren Risiko behaftet. Weitere Post-hoc-Auswertungen [53] führten unter Anwendung einer Cox-Regressionsanalyse zu einer Änderung dieses Ergebnisses, sodass für Nichtschwarze der Unterschied im Endpunkt Gesamtrate der Herzinsuffizienz grenzwertig nicht mehr signifikant war (RR: 1,13; 95 %-KI [1,00; 1,28];  $p = 0,05$ ). Es wurde in dieser nachträglich durchgeführten Subgruppenauswertung ebenfalls gezeigt, dass der Behandlungseffekt für die Herzinsuffizienz zugunsten der Diuretika sowohl für Schwarze als auch für Nichtschwarze nur im ersten Jahr statistisch signifikant unterschiedlich war. Die Ergebnisse bezüglich des primären Endpunkts und der Gesamtmortalität waren nicht unterschiedlich im Vergleich zur gesamten Studienpopulation.

Für den Blutdruck wurden für die Subgruppen nur 4-Jahres-Daten berichtet, daher wurden in dem vorliegenden Bericht die Signifikanzen für die Gesamtstudie (für die auch 5-Jahres-Daten berichtet werden) ebenso für den Zeitpunkt 4 Jahre beschrieben. In der Gesamtstudienpopulation war der mittlere systolische Blutdruck (nach 4 und nach 5 Jahren) in der Diuretikagruppe signifikant ( $p < 0,001$ ) niedriger im Vergleich zur ACE-Hemmer-Gruppe. Dieser Unterschied konnte zum Großteil durch die deutlich geringere Reduktion des systolischen Blutdrucks in der Subgruppe der Schwarzen (Tabelle 16) erklärt werden.

Tabelle 16: Blutdruckwerte in den Subgruppen der ALLHAT-Studie für den Vergleich Schwarze und Nichtschwarze (Diuretika vs. ACE-Hemmer)

Subgruppe Intervention	Schwarze		Nichtschwarze	
	Diuretika	ACE-Hemmer	Diuretika	ACE-Hemmer
SBD <sup>a</sup>	134,9	138,4	133,5	134,1
Änderung SBD <sup>b</sup>	-10,5	-6,8	-12,3	-12,0
DBD <sup>a</sup>	77,9	78,9	75,7	75,5
Änderung DBD <sup>b</sup>	-6,6	-5,6	-7,6	-8,0

a: Mittlerer Wert (mmHg) nach 4 Jahren.  
b: Mittlere Änderung des SBD bzw. DBD nach 4 Jahren im Vergleich zur Baseline.  
DBD: Diastolischer Blutdruck. SBD: Systolischer Blutdruck.

Beim Vergleich *Diuretika vs. ACE-Hemmer* in der Subgruppe der Schwarzen war (nach 4 Jahren) der systolische Blutdruck in der Lisinoprilgruppe um 3,5 mm Hg und der diastolische Blutdruck um 1 mm Hg höher als in der Chlorthalidongruppe. Bei diesem Vergleich zeigte

sich in der Subgruppe der Nichtschwarzen sowohl für den systolischen als auch für den diastolischen Blutdruck nach 4 Jahren kein bedeutender Unterschied zwischen den Gruppen. Zudem war beim Vergleich der Schwarzen- mit der Nichtschwarzen-Subgruppe in der Lisinoprilgruppe (nach 4 Jahren) der systolische Blutdruck um 4,3 mm Hg und der diastolische Blutdruck um 3,4 mm Hg in der Gruppe der Schwarzen höher.

Für den Vergleich von *Diuretika vs. Kalziumantagonisten* deckten sich die Ergebnisse der Subgruppen Schwarze vs. Nichtschwarze mit denen der Gesamtgruppe. Durch die Subgruppenauswertung [53], ergab sich zusätzlich die Information, dass sowohl bei Schwarzen als auch bei Nichtschwarzen der Benefit hinsichtlich des Auftretens einer Herzinsuffizienz nur im ersten Jahr statistisch signifikant zugunsten der Diuretika gegeben war. Wie für den Vergleich mit der ACE-Hemmer-Gruppe waren die in der Gesamtstudienpopulation durchwegs höheren systolischen Blutdruckwerte in der Kalziumantagonisten-Gruppe zum Großteil durch die Subgruppen der Schwarzen bedingt. In der Gesamtstudienpopulation war der mittlere systolische Blutdruck in der Diuretikagruppe signifikant ( $p = 0,002$  nach 4 Jahren und  $p = 0,03$  nach 5 Jahren) niedriger im Vergleich zur Kalziumantagonistengruppe. Dieser Unterschied konnte zum Großteil durch die deutlich geringere Reduktion des systolischen Blutdrucks in der Subgruppe der Schwarzen (Tabelle 17) erklärt werden.

Tabelle 17: Blutdruckwerte in den Subgruppen der ALLHAT-Studie für den Vergleich Schwarze und Nichtschwarze (Diuretika vs. Kalziumantagonisten)

Subgruppe Intervention	Schwarze		Nichtschwarze	
	Diuretika	Kalzium- antagonisten	Diuretika	Kalzium- antagonisten
SBD <sup>a</sup>	134,9	136,8	133,5	133,8
Änderung SBD <sup>b</sup>	-10,5	-8,8	-12,3	-12,3
DBD <sup>a</sup>	77,9	77,8	75,7	74,7
Änderung DBD <sup>b</sup>	-6,6	-6,6	-7,6	-8,7

a: Mittlerer Wert (mm Hg) nach 4 Jahren.  
b: Mittlere Änderung des SBD bzw. DBD nach 4 Jahren im Vergleich zur Baseline.

DBD: Diastolischer Blutdruck. SBD: Systolischer Blutdruck.

Beim Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten in der Subgruppe der Schwarzen war (nach 4 Jahren) der systolische Blutdruck in der Amlodipingruppe um 1,9 mm Hg höher als in der Chlorthalidongruppe, während sich beim diastolischen Blutdruck kein Unterschied zeigte. Bei diesem Vergleich zeigte sich nach 4 Jahren in der Subgruppe der Nichtschwarzen für den systolischen Blutdruck kein bedeutender Unterschied zwischen den Gruppen. Der diastolische Blutdruck war nach diesem Zeitraum in der Chlorthalidongruppe um 1 mm Hg höher. Zudem

war beim Vergleich der Schwarzen- mit der Nichtschwarzen-Subgruppe in der Amlodipingruppe (nach 4 Jahren) der systolische Blutdruck um 3,0 mm Hg und der diastolische Blutdruck um 3,1 mm Hg in der Gruppe der Schwarzen höher.

Zusammenfassend war aus den Subgruppenauswertungen der ALLHAT-Studie ersichtlich, dass im Vergleich zu einer Diuretikatherapie, im Unterschied zu Nichtschwarzen, die Gabe eines ACE-Hemmers bei Schwarzen zu einer Zunahme der Schlaganfallhäufigkeit und des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts bei geringerer Blutdrucksenkung führte, was auf einen vorhandenen unterschiedlichen Therapieeffekt schließen ließ. Das Ergebnis der Subgruppenauswertung entsprach beim Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation, wobei auch hier der systolische Blutdruck in der Subgruppe der Schwarzen in der Kalziumantagonistengruppe schlechter als in der Diuretikagruppe gesenkt werden konnte.

In der LIFE-Studie [54] erfolgte eine prädefinierte Subgruppenauswertung getrennt nach Hautfarbe für Schwarze (Blacks) und Nichtschwarze (Nonblacks), zu denen auch Asiaten, Lateinamerikaner und Patienten mit anderer ethnischer Zugehörigkeit gezählt wurden. Insgesamt war der Anteil an Patienten mit schwarzer Hautfarbe mit 6 % gering. 523 der insgesamt 533 „Schwarzen“ wurden in den USA rekrutiert. In dieser Publikation erfolgte eine weitere Subgruppenanalyse, die sich nur auf den Vergleich der in den USA rekrutierten Teilnehmer (Schwarze, n=523 vs. Nichtschwarze, n=1184) bezog. Diese Sub-Subergebnisse der in den USA rekrutierten Untergruppe wurden im Weiteren nur dann erwähnt, wenn keine Angaben für die gesamte Subgruppenpopulation (Schwarze vs. Nichtschwarze) in der Publikation vorhanden waren.

Die Auswertung der Gesamtstudienpopulation zeigte, dass der kombinierte primäre Endpunkt (kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität) signifikant zugunsten der Angiotensin-II-Antagonisten gesenkt wurde. Die Auswertung der Subgruppe für Schwarze zeigte ein entgegengesetztes Bild mit einer signifikanten Senkung des primären Endpunkts zugunsten des Beta-Blockers (HR für Losartan adjustiert für LVH und Framingham Risk Score: 1,67; 95 %-KI [1,04; 2,66]; p = 0,03). Bei den Nichtschwarzen kam der kombinierte primäre Endpunkt, wie in der Gesamtauswertung, signifikant seltener in der Losartangruppe vor (HR für Losartan adjustiert für LVH und Framingham Risk Score: 0,83; 95 %-KI [0,73; 0,94]; p = 0,003). Die Interaktion war mit p = 0,005 statistisch signifikant. Der Endpunkt Schlaganfall war in der Auswertung aller Studienteilnehmer in der Angiotensin-II-Antagonisten-Gruppe signifikant seltener. Im Unterschied dazu zeigte sich wiederum bei den Patienten mit schwarzer Hautfarbe ein signifikanter Vorteil für Atenolol gegenüber Losartan (HR für Losartan adjustiert für LVH und Framingham Risk Score: 2,18; 95 %-KI [1,08; 4,40]; p = 0,03). Für Nichtschwarze zeigte sich ein Ergebnis wie in der Gesamtstudienpopulation mit einer signifikant geringeren Schlaganfallhäufigkeit in der Angiotensin-II-Antagonisten-Gruppe (HR für Losartan adjustiert für LVH und Framingham

Risk Score: 0,70; 95 %-KI [0,59; 0,84];  $p < 0,001$ ). Darüber hinaus ergab sich wie in der gesamten Studienpopulation, in keiner der beiden Subgruppen ein Vorteil für eine der Vergleichssubstanzen bzgl. der kardiovaskulären Mortalität und Myokardinfarkte. Weitere Endpunkte wurden nicht berichtet.

Die Blutdruckverläufe wurden nur für „US“-Schwarze sowie für „US“-Nichtschwarze dargestellt (Abbildung 4 [54]). Wie in der Gesamtstudienpopulation, in welcher der systolische Blutdruck in der Losartangruppe um 1,1 mm Hg stärker gesenkt werden konnte, war auch bei der Gruppe der Schwarzen die systolische Blutdrucksenkung bis zum Studienende unter Losartan etwas ausgeprägter (Reduktion des systolischen Blutdrucks in der Losartangruppe um 1,2 mm Hg gegenüber dem Beta-Blocker). Beim diastolischen Blutdruck zeigte sich kein Unterschied. In der Gruppe der nichtschwarzen US-Amerikaner konnte der systolische Blutdruck ebenfalls in der Losartangruppe besser (um 0,8 mm Hg) gesenkt werden, wogegen der diastolische Blutdruck in dieser Gruppe unter Atenolol (um 1 mm Hg) niedriger lag.

Zusammenfassend war Losartan bezüglich des primären Endpunkts und des Schlaganfalls in der Subgruppe der Nichtschwarzen den Beta-Blockern überlegen. Dies entsprach auch dem Ergebnis der Gesamtpopulation. Im Gegensatz dazu war die Ereignisrate des primären Endpunktes und des Schlaganfalls bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe in der Beta-Blocker-Gruppe statistisch signifikant niedriger. Ein tatsächlich vorhandener unterschiedlicher Therapieeffekt zwischen Schwarzen und Nichtschwarzen wurde für den kombinierten primären Endpunkt durch die Angabe einer statistisch signifikanten Interaktion bestätigt.

Die Zusammenfassung der Studien ALLHAT und LIFE zeigt, dass die RAAS-Inhibitoren (ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Antagonisten) bei Schwarzen in einzelnen, jedoch klinisch relevanten Endpunkten sowohl im Vergleich zu Diuretika als auch im Vergleich zu Beta-Blockern unterlegen waren.

## 5.6 Zusammenfassung

### Ergebnis der Recherche und Studienpool

Mittels ausführlicher Recherche in bibliographischen Datenbanken und Literaturverzeichnissen von relevanten Übersichtsartikeln und HTA-Berichten wurden 41 Publikationen als relevant für die Fragestellung identifiziert, die 16 randomisierten kontrollierten Studien zugeordnet werden konnten. Da aus der ALLHAT-Studie 3 Studienarme ausgewertet werden konnten, lagen insgesamt 18 direkte Wirkstoffvergleiche für die Nutzenbewertung vor:

- 2 Studien zum Vergleich Diuretika vs. Beta-Blocker
- 1 Studie zum Vergleich Diuretika vs. ACE-Hemmer
- 6 Studien zum Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten
- keine Studie zum Vergleich Diuretika vs. Angiotensin-II-Antagonisten
  
- 2 Studien zum Vergleich Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer
- 1 Studie zum Vergleich Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten
- 1 Studie zum Vergleich Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten
  
- 3 Studien zum Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten
- keine Studie zum Vergleich ACE-Hemmer vs. Angiotensin-II-Antagonisten
  
- 2 Studien zum Vergleich Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten

Damit konnten 8 von den 10 Vergleichen, die zwischen den 5 untersuchten Wirkstoffgruppen theoretisch möglich sind, beurteilt werden.

Es gab keine verschiedenen Studien, die genau dieselben Wirkstoffe miteinander verglichen. Indem die Nutzenbewertung jedoch auf Basis von Wirkstoffgruppen und nicht auf der Ebene der Einzelsubstanzen durchgeführt wurde, waren für die Mehrzahl der Vergleiche Aussagen möglich, die sich auf Ergebnisse aus mehreren Studien stützen.

Für die Bewertung wurden nur Vergleiche zwischen einzelnen Wirkstoffgruppen berücksichtigt, weil bei einem Vergleich einer einzelnen Wirkstoffgruppe mit gleichzeitig mehreren Wirkstoffgruppen ein beobachteter Unterschied keiner einzelnen Wirkstoffgruppe zugeordnet werden kann. Beispielsweise wäre in einer Studie mit dem Vergleich konventionelle (Diuretika, Beta-Blocker) vs. neue Antihypertensiva (ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten, Angiotensin-II-Antagonisten) oder in einer Meta-Analyse zu einer einzelnen Wirkstoffgruppe vs. alle anderen Wirkstoffgruppen ein gefundener Unterschied nicht mehr sicher einer einzelnen Wirkstoffgruppe zuschreibbar.

## **Design und Qualität der relevanten Studien**

Alle Studien wurden randomisiert und parallel durchgeführt. 10 dieser 16 Studien hatten ein doppelblindes Design, wobei die VHAS-Studie nur in den ersten 6 Monaten (Studiendauer 2 Jahre) doppelblind durchgeführt wurde. Die übrigen 6 Studien wurden mit einem offenen Design mit einer verblindeten Endpunktauswertung durchgeführt. Die Studiendauer betrug zwischen 2 und 8,4 Jahren. Die Zahl der in die Studien eingeschlossenen Teilnehmer betrug zwischen 429 und 33.357 Patienten. In einem Großteil der Studien fanden sich Angaben zu primären Zielkriterien. In 6 Studien wurden kardiovaskuläre Ereignisse, in 2 Studien die Kombination aus kardiovaskulären Ereignissen und Gesamtmortalität, in 2 Studien die Veränderung der Intima-Media-Dicke der Arteria carotis, in 1 Studie die Reduktion des diastolischen Blutdrucks und in 1 Studie die Veränderung der glomerulären Filtrationsrate als primäre Zielkriterien angeführt. In der UKPDS-39 wurden die Zeit bis zum Auftreten des ersten diabetesbezogenen Ereignisses, der diabetesbezogene Tod und die Gesamtmortalität als primäre Endpunkte genannt. Nur in 3 Studien fanden sich keine klaren Angaben zu primären Zielkriterien. In jedem Fall wurden die Studien nur eingeschlossen, wenn Ergebnisse zu den in diesem Bericht festgelegten patientenrelevanten Therapiezielen, unabhängig davon, ob als primäres oder weiteres Zielkriterium angegeben, berichtet wurden.

Alle eingeschlossenen Probanden waren hypertensiv, wobei die Hypertoniekriterien zum Einschluss zum Teil differierten. Im Vergleich zu anderen Studien zeigten sich wesentliche Unterschiede bei den Einschlusskriterien in der UKPDS-39 und ABCD-Studie (ausschließlich Patienten mit Typ-2-Diabetes), in der AASK-Studie (ausschließlich afroamerikanische Population mit eingeschränkter Nierenfunktion), in der MIDAS- und ELSA-Studie (Intima-Media-Dicke der Arteria carotis für den Einschluss berücksichtigt), in der LIFE-Studie (nur Patienten mit einer EKG-dokumentierten linksventrikulären Hypertrophie), in der MOSES-Studie (stattgefundenes zerebrales Ereignis als Einschlusskriterium) und in der JMIC-B-Studie (ausschließlich Patienten mit einer koronaren Herzkrankheit). Zusammenfassend forderten 10 Studien zusätzlich zur Hypertonie mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor als Einschlusskriterium.

Alle in die Studien eingeschlossenen Probanden erhielten als antihypertensive Basismedikation eine Monotherapie aus einer der Wirkstoffgruppen Diuretika, Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten oder Angiotensin-II-Antagonisten. Gemäß den, in den Studien unterschiedlich vorgegebenen, Blutdruckzielwerten erfolgte bei unzureichender Blutdruckeinstellung in den jeweiligen Studien entweder eine Dosissteigerung der Prüfsubstanz oder die sofortige Gabe eines weiteren antihypertensiv wirkenden Medikamentes. Als Einschlusskriterium für diesen Bericht wurde gefordert, dass das Eskalationsschema der zusätzlichen antihypertensiven Therapie in den jeweiligen Vergleichsgruppen identisch war.

Insgesamt war die Studien- und Berichtsqualität gut. Die Bewertung ergab für 1 Studie „keine erkennbaren Mängel“, in 11 Fällen „leichte Mängel“ und für 4 Studien „grobe Mängel“.

**Ergebnisse zu den patientenrelevanten Therapiezielen: Gesamtmortalität, Myokardinfarkt, Insult, Herzinsuffizienz, kombinierte kardiovaskuläre Endpunkte**

In allen eingeschlossenen Studien wurde der Nutzen einer antihypertensiven Therapie hinsichtlich der *Gesamtmortalität* berichtet. Für diesen Endpunkt zeigte sich für keine Wirkstoffgruppe ein statistisch signifikanter Vorteil.

Im Hinblick auf das Auftreten von *tödlich und nicht tödlich verlaufenden Myokardinfarkten* zeigte sich nur beim Vergleich der Kalziumantagonisten mit den Angiotensin-II-Antagonisten ein statistisch signifikanter Vorteil für den Kalziumantagonisten Amlodipin. Für alle übrigen Wirkstoffgruppen-Vergleiche zeigten sich bei diesem Zielkriterium keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Hinsichtlich des Auftretens von *tödlich und nicht tödlich verlaufenden Insulten* zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten des Diuretikums im Vergleich zum ACE-Hemmer. Für diesen Endpunkt waren die ACE-Hemmer auch beim Vergleich mit den Kalziumantagonisten statistisch signifikant unterlegen. Beim direkten Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten war die Insultrate in beiden Gruppen vergleichbar. Bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie zeigte sich bei diesem Endpunkt für den Angiotensin-II-Antagonisten Losartan ein statistisch signifikanter Vorteil im Vergleich mit dem Beta-Blocker Atenolol.

Für Diuretika zeigte sich eine statistisch signifikante Überlegenheit im Hinblick auf das Therapieziel Auftreten von *tödlicher und nicht tödlicher Herzinsuffizienz* im Vergleich zu den Wirkstoffgruppen ACE-Hemmer und Kalziumantagonisten. Im direkten Vergleich ACE-Hemmer mit Kalziumantagonisten trat in der ACE-Hemmer-Gruppe eine Herzinsuffizienz statistisch signifikant seltener auf, während für den Vergleich Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten keine statistisch signifikanten Unterschiede gefunden wurden.

Für den *kombinierten kardiovaskulären Endpunkt* wurden aus den Angaben der einzelnen Studien tödliche und nicht tödliche kardiale und zerebrale Ereignisse sowie nicht kardiale vaskuläre Ereignisse zusammengefasst (die Gesamtmortalität war in diesem kombinierten Endpunkt nicht enthalten). Für diesen kombinierten Endpunkt konnte für die Diuretika eine Überlegenheit im Vergleich zu den ACE-Hemmern nachgewiesen werden. Ebenso waren die Angiotensin-II-Antagonisten den Beta-Blockern bei Patienten mit linksventrikulärer Hypertrophie überlegen. Alle anderen Wirkstoffgruppen-Vergleiche wiesen keine statistisch signifikanten Unterschiede auf.

### **Weitere patientenrelevante Therapieziele: terminale Niereninsuffizienz**

Zu diesem Therapieziel fanden sich Angaben in 5 der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien, wobei sich aus keinem der vorhandenen Vergleiche (Diuretika vs. ACE-Hemmer, Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer, ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten) Aussagen bezüglich der Überlegenheit einer Wirkstoffgruppe ableiten ließen.

### **Weitere patientenrelevante Therapieziele: Krankenhausaufenthalte**

Zu diesem Therapieziel fanden sich keine Angaben in den in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien.

### **Weitere patientenrelevante Therapieziele: Lebensqualität**

Ergebnisse zur Änderung der Lebensqualität unter antihypertensiver medikamentöser Therapie liegen nur zu 2 Substanzvergleichen, ACE-Hemmer vs. Beta-Blocker und Kalziumantagonisten vs. Diuretika, und hier jeweils nur aus 1 Untersuchung vor.

Die AASK-Studie fand eine statistisch signifikant bessere Erhaltung von Teilbereichen der Lebensqualität für die Therapie mit dem ACE-Hemmer Ramipril gegenüber Metoprolol. In der NICS-EH-Studie zeigten sich für den Gesamtscore der Lebensqualität keine Unterschiede zwischen dem Kalziumantagonisten Nifedipin und dem Diuretikum Trichlormethiazid. In der NICS-EH-Studie kam es unter Nifedipin zu einer statistisch signifikanten Verschlechterung der Werte für eine Subskala des Fragebogens, während sich unter Trichlormethiazid 3 Subskalen verschlechterten. Die gefundenen Unterschiede waren in beiden Studien aber gering und klinisch von untergeordneter Bedeutung. Zusätzlich scheint die Übertragung der Ergebnisse dieser Studien auf die europäische Bevölkerung nicht möglich.

In den Studien, die in die vorliegende Nutzenbewertung eingingen, wurden keine Daten zur Zufriedenheit der Patienten mit der Therapie erhoben. Ein Vergleich der Zufriedenheit der Patienten mit den untersuchten Therapieoptionen kann deshalb nicht vorgenommen werden.

### **Weitere patientenrelevante Therapieziele: sonstige unerwünschte Ereignisse**

#### **Diabetesmanifestation**

Zusammenfassend lässt sich ableiten, dass während einer Behandlung mit Diuretika die Rate der Diabetesmanifestation im Vergleich zu einer Behandlung mit ACE-Hemmern und Kalziumantagonisten erhöht war. Der ACE-Hemmer zeigte im Vergleich zum Beta-Blocker eine geringere Inzidenz. Die Angiotensin-II-Antagonisten wiesen sowohl im Vergleich zu den



Kalziumantagonisten als auch im Vergleich zu den Beta-Blockern eine geringere Diabetesmanifestation auf.

### **Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen**

In der Zusammenschau der berichteten Ergebnisse zeigte sich generell eine mangelhafte Datenlage hinsichtlich der Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse, schwerer unerwünschter sowie therapieassoziierter Ereignisse. Für keine der untersuchten Wirkstoffsubstanzen lässt sich daraus ein klarer statistischer Vorteil hinsichtlich eines vorteilhafteren Nebenwirkungsprofils ableiten. Überwiegend handelte es sich um reversible unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen.

### **Direkter Wirkstoffgruppenvergleich der Antihypertensiva erster Wahl hinsichtlich Gesamtmortalität, Myokardinfarkt, Insult, Herzinsuffizienz, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkte**

Zusammenfassend gilt für alle Wirkstoffgruppen, dass hinsichtlich des Therapieziels Gesamtmortalität in keinem Fall ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Substanzen gefunden wurde. Diuretika waren die einzigen antihypertensiven Substanzen, die für alle Therapieziele nie statistisch signifikant schlechter im Vergleich zu den anderen Wirkstoffgruppen abschnitten. Für einzelne Parameter wie Herzinsuffizienz, Insult und den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt zeigte sich für Diuretika im Vergleich zu ACE-Hemmern ein statistisch signifikanter Vorteil und ebenso für Herzinsuffizienz im Vergleich zu Kalziumantagonisten. Für Beta-Blocker gab es bei keinem der genannten Therapieziele einen statistisch signifikanten Vorteil. Dies gilt, mit einer Ausnahme, auch für ACE-Hemmer. Diese waren nur hinsichtlich der Herzinsuffizienz Kalziumantagonisten statistisch signifikant überlegen. Für Kalziumantagonisten zeigte sich ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich der Ereignisrate Insult im Vergleich zu den ACE-Hemmern sowie für den Endpunkt Gesamtrate der Myokardinfarkte im Vergleich zu Angiotensin-II-Antagonisten. Für Angiotensin-II-Antagonisten fand sich bei insgesamt nur 2 vorhandenen Vergleichen mit anderen Wirkstoffgruppen ein statistisch signifikanter Vorteil hinsichtlich des Insults und des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts gegenüber Beta-Blockern.

## Subgruppenanalysen

Relevante prädefinierte Untergruppenauswertungen für das *Geschlecht* lagen nur in der ALLHAT-Studie vor. Aus dieser Studie lässt sich für den Vergleich Diuretikum vs. ACE-Hemmer ein schwacher Hinweis darauf ableiten, dass Frauen von einer Diuretikatherapie hinsichtlich des Auftretens von Schlaganfällen stärker profitieren könnten als Männer. Für den Wirkstoffgruppenvergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten zeigten sich für die Subgruppen der Frauen und Männer keine Abweichungen vom Gesamtgruppenergebnis.

Auch für bestimmte *Altersgruppen* lagen prädefinierte Subgruppenauswertungen nur zur ALLHAT-Studie vor. Es lässt sich aus den Ergebnissen dieser Studie für den Vergleich Diuretika vs. ACE-Hemmer ableiten, dass ältere Patienten von einer Diuretikatherapie hinsichtlich der Rate kardiovaskulärer Erkrankungen stärker profitieren als jüngere Patienten. Für den Wirkstoffgruppen-Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten zeigen sich für die Subgruppen der Jüngeren und Älteren keine Abweichungen vom Gesamtgruppenergebnis.

Nahezu die Hälfte aller eingeschlossenen Studien schloss Patienten mit *Diabetes mellitus* von der Teilnahme teilweise oder ganz aus. Die UKPDS-39- und die ABCD-Studie beinhalteten dagegen ausschließlich Patienten mit Diabetes mellitus. In 3 weiteren Studien hatte ein Teil der Patienten einen Diabetes mellitus zu Studienbeginn (SHELL, MOSES, VALUE), wobei für dieses Patientenkollektiv keine Subgruppenauswertung präsentiert wurde. Auswertungen für prädefinierte diabetische Subgruppen fanden sich in der ALLHAT-, der INSIGHT-, der LIFE- und der JMIC-B-Studie. Zusammenfassend kann aus den vorhandenen Subgruppenauswertungen für Patienten mit und ohne Diabetes mellitus nur die Aussage getroffen werden, dass Ereignisraten in den diabetischen Subgruppen im Vergleich zu nichtdiabetischen Subgruppen höher waren. Aufgrund der Angaben in diesen Studien kann keine Aussage darüber getroffen werden, ob unterschiedliche Therapieeffekte bei Patienten mit und ohne Diabetes mellitus vorhanden waren.

Eine prädefinierte Subgruppenauswertung für die *ethnische Zugehörigkeit* der Patienten wurde nur in der ALLHAT- und der LIFE-Studie durchgeführt.

Aus den Subgruppenauswertungen der ALLHAT-Studie war ersichtlich, dass im Vergleich zu einer Diuretikatherapie die Gabe von ACE-Hemmern bei Schwarzen, im Unterschied zu Nichtschwarzen, zu einer Zunahme der Schlaganfallhäufigkeit und des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts bei geringerer Blutdrucksenkung führte, was auf einen vorhandenen unterschiedlichen Therapieeffekt schließen lässt. Das Ergebnis der Subgruppenauswertung entsprach beim Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten den Ergebnissen der gesamten Studienpopulation, wobei auch hier der systolische Blutdruck in der Subgruppe der Schwarzen in der Kalziumantagonistengruppe schlechter als in der Diuretikagruppe gesenkt werden konnte. In der LIFE-Studie ist Losartan bezüglich des primären Endpunkts und des Schlaganfalls in der Subgruppe der Nichtschwarzen dem Beta-

Blocker überlegen. Dies entspricht auch dem Ergebnis der Gesamtpopulation. Im Gegensatz dazu war die Ereignisrate des primären Endpunktes und des Schlaganfalls bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe in der Beta-Blocker-Gruppe statistisch signifikant niedriger. Ein tatsächlich vorhandener unterschiedlicher Therapieeffekt zwischen Schwarzen und Nichtschwarzen wird für den kombinierten primären Endpunkt durch die Angabe einer statistisch signifikanten Interaktion bestätigt.

Die Zusammenfassung der Studien ALLHAT und LIFE zeigt, dass die Renin-Angiotensin-Aldosteron-System-Inhibitoren (RAAS-Inhibitoren – ACE-Hemmer und Angiotensin-II-Antagonisten) bei Schwarzen in einzelnen, jedoch klinisch relevanten Endpunkten, sowohl im Vergleich zu Diuretika als auch im Vergleich zu Beta-Blockern unterlegen waren.

## 6 DISKUSSION

### **Nähere Erläuterung für die in der Nutzenbewertung definierten Ein- und Ausschlusskriterien**

Studien, in denen in der Kontrollgruppe eine Scheinbehandlung (Placebo) durchgeführt wurde, wurden aus dieser Nutzenbewertung ausgeschlossen. Der Grund dafür ist, dass der Nutzen der Blutdrucksenkung sicher nachgewiesen ist und nicht in Frage gestellt wird. Placebokontrollierte Studien weisen aber durchweg eine bessere Blutdruckkontrolle in der Interventionsgruppe auf, auch dann, wenn durch eine Add-on-Therapie in der Placebogruppe aktive antihypertensive Substanzen offen hinzugefügt werden. Da der Nutzen vieler antihypertensiver Wirkstoffe im Vergleich zu Placebo gut belegt ist, ist für die praktische klinische Entscheidung nicht relevant, ob antihypertensive Wirkstoffe im Vergleich zu Placebo, sondern im Vergleich zu aktiven antihypertensiven Substanzen einen Zusatznutzen aufweisen; also ob sie besser, schlechter oder gleich gut wie andere Antihypertensiva bezüglich der Verhinderung typischer Bluthochdruckschäden wie kardiovaskulärer Komplikationen sind. Darüber hinaus wurden Studien ausgeschlossen, die in der Eskalationstherapie der Kontrollgruppe die primäre Substanz der Interventionsgruppe verwendeten. Gleiches gilt reziprok für die Wirkstoffe der Kontrollgruppe. Dies geschah in der Einschätzung, dass eine spezifische Aussage über einen bestimmten antihypertensiven Wirkstoff der Interventionsgruppe unmöglich wird, wenn dieser Wirkstoff auch in der Kontrollgruppe eingesetzt wird.

Um eine Nutzenbewertung hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele durchführen zu können, wurden nur Studien eingeschlossen, die mindestens 500 Patienten pro Behandlungsgruppe für mindestens 1 Jahr Laufdauer oder eine Mindestbeobachtungszeit von 1000 Patientenjahren pro Studienarm vorwiesen. Es ist nicht wahrscheinlich, dass in kürzeren oder kleineren Studien mit hinreichender Sicherheit für einen Vergleich ausreichend viele Hypertonie-Folgekomplikationsereignisse beobachtet werden können, um Unterschiede zwischen den Gruppen zu erfassen. Die Annahme von 1000 Patientenjahren pro Studienarm begründet sich dadurch, dass damit auch Studien mit relativ geringer Patientenzahl aber einer langen Beobachtungsdauer in den Bericht eingeschlossen werden konnten. Dieses Einschlusskriterium entspricht auch den gewählten Einschlusskriterien der Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration [55].

Wie bereits im Abschnitt „Hintergrund“ dargestellt, haben prospektive randomisierte Vergleichsstudien wiederholt gezeigt, dass trotz weitgehend vergleichbarer Blutdrucksenkung antihypertensive Wirkstoffe verschiedene Effekte auf Morbidität und Mortalität haben können. Ein Beispiel ist die ALLHAT-Studie [56]. Sie zeigt deutlich, dass unter der Therapie mit einem Alpha-Blocker trotz effizienter Blutdrucksenkung die Herzinsuffizienzrate deutlich höher war. Dieser Studienarm wurde deshalb vorzeitig abgebrochen. Solche Unterschiede verdeutlichen auch, warum der Blutdruck alleine nicht als valider Surrogatparameter für die

Nutzenbewertung herangezogen werden kann. Ergebnisse der erreichten Blutdrucksenkung werden in dieser Nutzenbewertung nur deskriptiv in Zusammenschau mit der in den jeweiligen Behandlungsgruppen verabreichten antihypertensiven Medikation betrachtet.

Andere Publikationen hingegen haben die Änderung des Blutdrucks sehr wohl in direkter Korrelation mit dem Auftreten kardiovaskulärer Endpunkte in Verbindung gebracht. So wurden von Staessen et al. [57] in einer Meta-Regressionsanalyse die erreichten Blutdruckänderungen mit den Odds Ratios schwerwiegender Ereignisse korreliert. Nach Aussagen der Autoren ließ sich der Großteil der kardiovaskulären Ereignisse durch die erreichte systolische Blutdruckreduktion erklären. Weitere Aussagen über die antihypertensive Potenz der Medikamente und den in Beziehung stehenden schwerwiegenden Ereignissen gibt die Veröffentlichung der Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration [58]. Bis auf die Herzinsuffizienz standen jedes kardiovaskuläre Ereignis und die Gesamtmortalität in direkter Relation zu den erreichten Blutdruckdifferenzen.

Die blutdrucksenkende Potenz der einzelnen Antihypertensiva ist vor dem Hintergrund möglicher blutdruckunabhängiger Effekte auf patientenrelevante Therapieziele nicht als alleine ausschlaggebend zu bewerten. Sie lässt sich zum Teil aufgrund der teilweise erforderlichen antihypertensiven Kombinationstherapie zur Erreichung der Blutdruckzielwerte für die einzelnen Wirkstoffsubstanzen nur bedingt ableiten, obwohl der Anteil der Patienten mit alleiniger Monotherapie (Tabelle 5 „Antihypertensive Behandlung“) relativ hoch war. Um mit der Fragestellung dieses Berichts überhaupt Aussagen zur blutdrucksenkenden Therapie mit einem Antihypertensivum der ersten Wahl treffen zu können, musste im Falle einer Kombinationsbehandlung die Prüfintervention mit weiteren antihypertensiven Medikamenten im Sinne einer Eskalationstherapie, diese zusätzliche medikamentöse blutdrucksenkende Therapie auch Bestandteil der Vergleichsbehandlung sein. Diese Einschränkung war notwendig, um nicht auf Aussagen zu unterschiedlichen Kombinationstherapien beschränkt zu bleiben. Wenn auch in der ALLHAT-Studie die Kombinationstherapie in jeder Gruppe wahlweise mit Reserpin, Clonidin oder Atenolol durchgeführt wurde, ist doch anzunehmen, dass aufgrund des doppelblinden Designs die Verteilung dieser 3 Substanzen zwischen den Behandlungsgruppen gleichmäßig erfolgte. Hinweise dafür finden sich in der Publikation der Post-hoc-Auswertung für die Diabetesmanifestation [49], wonach der Anteil der Patienten mit einer zusätzlichen Atenololtherapie in den jeweiligen Behandlungsgruppen mit ca. 30 % vergleichbar hoch war.

Eine antihypertensive Therapie der ersten Wahl muss nicht notwendigerweise eine Monotherapie sein, sondern kann durchaus auch eine initiale Kombinationstherapie verschiedener Antihypertensiva beinhalten. Ziel unseres Berichts war es jedoch, die Nutzenbewertung des Antihypertensivums erster Wahl durchzuführen, was die Bewertung eines Wirkstoffes einer Substanzklasse im Vergleich zu einem Wirkstoff einer anderen Substanzklasse umfasste. Aussagen hierzu sind aufgrund des relativ hohen Anteils an

monotherapeutischen Behandlungen und eines größtenteils vergleichbaren Anteils an gleichwertigen Kombinationstherapien in den Studien möglich.

### **Jüngere und ältere Patienten mit essentieller Hypertonie**

In keiner der eingeschlossenen Studien lag ein mittleres Patientenalter von unter 50 Jahren vor. In der Hälfte der Studien hatten die Patienten ein mittleres Alter von über 60 Jahren. In nur 1 Studie hatten die Patienten ein mittleres Alter von über 70 Jahren. Somit fehlen direkte Vergleichsstudien mit ausreichender Patientenzahl an jüngeren und älteren Patienten. Informationen für jüngere Patienten wären lediglich aus placebokontrollierten Studien oder Surrogatstudien mit dem primären Endpunkt der Blutdruckänderung abzuleiten, die jedoch in die Nutzenbewertung nicht eingeschlossen wurden. Anzunehmen ist, dass aufgrund der niedrigen Prävalenz der essentiellen Hypertonie bei jüngeren Menschen sowie der zu erwartenden niedrigen Ereignisraten entsprechende Studien nicht durchgeführt wurden. Um eine Empfehlung für jüngere Patienten abgeben zu können, schloss National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [17] zusätzlich Surrogatparameterstudien mit dem primären Endpunkt der Blutdruckänderung ein. Das NICE bezog sich dabei größtenteils auf die Ergebnisse von Cross-over-Studien, die die blutdrucksenkende Wirkung unterschiedlicher Antihypertensiva mit einem Placebo und untereinander verglichen. ACE-Hemmer und Beta-Blocker wurden als die effektivere blutdrucksenkende Maßnahme für jüngere Patienten im Vergleich zu Kalziumantagonisten oder Thiaziddiuretika angesehen. Generell wird diskutiert, ob ACE-Hemmer und Beta-Blocker im jüngeren Alter bevorzugt werden sollten. Diese supprimieren die in diesem Lebensabschnitt höhere Reninsekretion, was bei Kalziumantagonisten und Diuretika nicht der Fall ist (AB/CD-Regel). Allerdings ist die Validität der Verwendung dieses Surrogatmarkers nicht belegt. Darüber hinaus ist in der klinischen Praxis die Qualität der Blutdruckeinstellung eher von der Struktur der Therapie als von der verwendeten antihypertensiven Substanz abhängig.

### **Vergleich Hypertonie-Bericht A05-09 IQWiG 2007 vs. NICE 2006**

NICE publizierte im Juni 2006 ein Update des Berichtes „Essential Hypertension: managing adult patients in primary care“ vom August 2004 [17]. In diesem Update wird, nun gemeinsam mit der British Hypertension Society (BHS), eine Empfehlung für die Behandlung erwachsener Patienten mit Hypertonie abgegeben.

Die gewählten Ein- und Ausschlusskriterien beider Berichte entsprechen einander in vielen Bereichen. Bei NICE wurden Studien mit überwiegend diabetischen Patienten ausgeschlossen, obwohl bei diesen Patienten eine essentielle Hypertonie die vorherrschende Form des Bluthochdrucks ist (Tabelle 18). Um auch für jüngere Erwachsene mit essentieller Hypertonie trotz des Fehlens großer Vergleichsstudien für diese Altersgruppe eine Aussage treffen zu können, wurden zusätzlich Surrogatstudien mit Blutdrucksenkung als primärem Endpunkt in die Auswertung eingeschlossen. Ein weiterer Unterschied bestand darin, dass ein

vergleichbares Eskalationsschema in beiden Behandlungsgruppen für den Einschluss in den NICE-Bericht nicht erforderlich war. Für das Update im Jahr 2006 wurden von NICE jene Studien ausgeschlossen (NORDIL [59], CONVINCENCE [60], CAPPP [61]), bei denen eine getrennte Beurteilung zweier Substanzgruppen (Diuretika und Beta-Blocker in derselben Interventionsgruppe) nicht möglich war. Ebenso erfolgte eine Korrektur hinsichtlich der HAPPHY-Studie. Die MAPHY-Publikation, die eine Post-hoc-Auswertung der HAPPHY darstellt, wurde nicht mehr wie im Bericht 2004 eigenständig aufgelistet.

Tabelle 18: Relevante Kriterien für den Einschluss von Studien in den Bericht A05-09 und NICE 2006

Übersichtsarbeit	Studiendauer/ Patientenzahl	Aktualität	Kontrollgruppe	Weitere Besonderheiten
A05-09	> 1 Jahr/≥ 500/Gruppe oder 1000 PJ	Studien bis September 2006	aktive Therapie	Eskalationsschema musste vergleichbar sein.
NICE 2006	> 1 Jahr/> 200/Gruppe	Studien bis inkl. 19. Dezember 2005	aktive Therapie  (Für Patienten mit ISH auch Vergleich mit Placebo)	Diabetespatienten wurden ausgeschlossen.  Für jüngere Erwachsene wurden auch Surrogatstudien (primärer Endpunkt Blutdruckänderung) herangezogen.

Beide Berichte analysieren die Zielparameter Gesamtmortalität, Myokardinfarkt, Insult und Herzinsuffizienz. Sie unterscheiden sich jedoch in einigen Punkten. Nur in der vorliegenden Nutzenbewertung wurde eine Meta-Analyse zu einem kombinierten kardiovaskulären Endpunkt gerechnet (Abschnitt 5.3.2.4 „kardiovaskulärer Endpunkt“). Im NICE-Bericht wurde die Diabetesmanifestation metaanalytisch dargestellt, die im vorliegenden Bericht deskriptiv dargestellt wurde. NICE präsentiert 7 Wirkstoffgruppenvergleiche, also einen weniger als der vorliegende Bericht. In diesem wurden 2 zusätzliche Studien zum Vergleich Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer (AASK, UKPDS-39) eingeschlossen. Die Ergebnisse der 7 in die Meta-Analyse eingeschlossenen Wirkstoffgruppenvergleiche (wie in Tabelle 2 auf Seite 9 des Updates des NICE-Berichts dargestellt [17]) waren, bis auf 2 Endpunkte, nicht unterschiedlich. Für das Therapieziel Herzinsuffizienz war der in der vorliegenden Nutzenbewertung statistisch signifikante Vorteil zugunsten der Diuretika im Vergleich mit den ACE-Hemmern im NICE-Bericht aufgrund des zusätzlichen Einschlusses der ANBP2 Studie [62] nicht mehr gegeben. Diese Studie wurde von der vorliegenden Nutzenbewertung ausgeschlossen, da Diuretika als eine der Prüfinerventionen auch Bestandteil der antihypertensiven Therapie in der ACE-Hemmer-Gruppe waren [63]. Auch unter Einbezug der Ergebnisse von NICE zu diesem Substanzgruppenvergleich ändert sich die Gesamtbewertung nicht. Diuretika bleiben weiterhin jene Wirkstoffgruppe, die in keinem der Vergleiche einen statistisch signifikanten Nachteil zeigt. Weiter wurde von NICE berichtet, dass Schlaganfälle im Wirkstoffgruppenvergleich Kalziumantagonisten vs. Beta-Blocker

statistisch signifikant zugunsten der Kalziumantagonisten reduziert waren. Dieser statistisch signifikante Vorteil war durch den Einschluss der ASCOT-BPLA-Studie [64] bedingt. Der Ausschluss der ASCOT-BPLA-Studie vom vorliegenden Bericht ist durch ein unterschiedliches Eskalationsschema der antihypertensiven Therapie zwischen der Interventions- und der Kontrollgruppe begründet. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war statistisch nicht signifikant.

### **Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Schwerpunkt Diabetogenität**

In allen in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien fanden sich Angaben zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen, wobei die Ereignisse in den einzelnen Publikationen sehr unterschiedlich und häufig unzureichend berichtet waren. Per-protocol-Auswertungen wären zur besseren Beurteilbarkeit der unerwünschten Arzneimittelwirkungen wünschenswert gewesen, waren aber nicht vorhanden. Die Angaben in den Publikationen bestätigten die bereits bekannten Nebenwirkungsprofile der einzelnen Antihypertensiva. Das Wissen darum hat bei der Verschreibung eines Antihypertensivums in der Praxis große Bedeutung, weil durch die Bevorzugung der nebenwirkungsärmeren Substanz bei angenommener äquivalenter Wirksamkeit auch die Therapietreue der Patienten gesteigert werden kann.

Einen häufigen Diskussionspunkt stellt die diabetogene Potenz bestimmter Antihypertensiva dar und die damit verbundene Sorge, dass bei lang dauernder Einnahme auch eine geringfügige Steigerung des Blutzuckers negative Auswirkungen auf patientenrelevante Endpunkte besitzen könnte.

Angaben zur Diabetesmanifestation fanden sich in 6 Studien (siehe dazu Abschnitt 5.3.7.1 „Diabetesmanifestation“). Die Diabetesmanifestation war unter Behandlung mit Diuretika im Vergleich zu ACE-Hemmern und Kalziumantagonisten erhöht. Die ACE-Hemmer zeigten im Vergleich zu den Beta-Blockern eine geringere Inzidenz. Die Angiotensin-II-Antagonisten wiesen sowohl im Vergleich zu den Kalziumantagonisten als auch im Vergleich zu Beta-Blockern eine geringere Diabetesmanifestation auf. Inwieweit diese erhöhte Diabetesmanifestation mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert ist, blieb bis zur Veröffentlichung der ALLHAT-Daten [49] zur Diabetesmanifestation im November 2006 unklar und war Gegenstand zahlreicher Spekulationen. In der 2006 aktualisierten NHS-Empfehlung zur Behandlung der essentiellen Hypertonie war für die Autoren unklar, ob erhöhte Blutglukosewerte, die durch bestimmte antihypertensive Wirkstoffe verursacht sind, dieselben Langzeiteffekte auf die Gesundheit haben wie von solchen Wirkstoffen unabhängige Blutzuckererhöhungen. Die nun vorliegende Post-hoc-Auswertung der ALLHAT-Studie zur Diabetesmanifestation und den damit assoziierten klinischen Endpunkten beantwortet aufgrund der großen Patientenzahl und der hohen Studienqualität einige der offenen Fragen. Eine auf die Diabetesmanifestation eingeschränkte Auswertung einer ähnlich definierten Ausgangskohorte wurde bereits in der Hauptpublikation 2002 [8] für



den Studienzeitpunkt 2 und 4 Jahre präsentiert. Diese kommt zu vergleichbaren Ergebnissen bezüglich der neu entdeckten Diabeteserkrankungen.

Seit mehr als 50 Jahren ist bekannt, dass kaliuretisch wirkende Diuretika zu einem Anstieg des Blutzuckers führen können. Fast ebenso lang weiß man, dass dieser Effekt durch eine Dosisreduktion, eine Kaliumsubstitution oder eine medikamentöse Verhinderung des Serum-Kalium-Verlustes verhindert bzw. reduziert werden kann [65-70]. Der hier zugrunde liegende Mechanismus beruht sehr wahrscheinlich auf einem Diuretika-spezifischen Zellmembraneffekt und/oder einem kaliumvermittelten Effekt auf die Sekretionsleistung der  $\beta$ -Zelle des Pankreas [71,72]. Dabei tritt dieser Effekt nicht nur in den Inselzellen auf, sondern könnte auch eine Bedeutung bei der gefäßerweiternden Wirkung der Thiazide haben [73].

Solche metabolischen Effekte der Thiazide führten immer wieder zu Spekulationen, dass diese Antihypertensiva mit einer Steigerung der Mortalität assoziiert sind [74], obwohl die Unzuverlässigkeit der diesbezüglichen Studien und Kampagnen wiederholt belegt wurde [75,76]. Negative prognostische Auswirkungen einer Diabetesmanifestation unter antihypertensiver Therapie wurden zwar in einer unkontrollierten Studie beschrieben [77], allerdings wurde in dieser Studie keine Beziehung zwischen der Entwicklung eines Diabetes mellitus unter Diuretikatherapie und dem Risiko einer kardiovaskulären Komplikation hergestellt. Dagegen fand sich keine Assoziation zwischen der Neuentwicklung eines Diabetes mellitus unter antihypertensiver Therapie mit Diuretika und dem kardiovaskulären Risiko in mehreren großen kontrollierten Interventions- und Beobachtungsstudien [17,78,79]. So hatten in der SHEP-Studie Patienten mit einem initial bestehenden Diabetes mellitus und Patienten, die mit Placebo behandelt wurden und während dessen einen Diabetes mellitus entwickelten, über 14,3 Jahre Beobachtungszeit ein höheres Risiko ein kardiovaskuläres Ereignis zu erleiden. Entwickelte sich ein Diabetes mellitus allerdings unter der antihypertensiven Therapie mit dem Diuretikum Chlorthalidon, führte dies nicht zu einer Zunahme der kardiovaskulären Ereignisrate [78]. Im Gegenteil: Patienten mit Diabetes mellitus in der Diuretikagruppe hatten ein signifikant niedrigeres Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse verglichen mit der Kontrollgruppe [78].

Die 2006 publizierte Post-hoc-Auswertung der ALLHAT-Studie [49] basiert auf Patienten ohne bekannten Diabetes mellitus Typ 2 in der Anamnese mit einem Nüchternblutzuckerwert von  $< 126$  mg/dl oder, bei fehlendem Nüchternblutzuckermesswert, einem Nicht-Nüchternblutzuckerwert von  $< 110$  mg/dl (18.411 Nichtdiabetiker). Die Analyse bezog nur Patienten mit mindestens einem verfügbaren Nüchternblutglukosewert aus der Nachbeobachtungszeit ein (9802 Personen). In allen 3 Behandlungsgruppen kam es innerhalb der ersten 2 Jahre zu einem Anstieg der Blutglukosewerte mit absolut im Mittel von  $+ 8,5$  mg/dl in der Chlorthalidon-,  $+ 5,5$  mg/dl in der Amlodipin- und  $+ 3,5$  mg/dl in der Lisinoprilgruppe. Das Risiko, in den ersten beiden Jahren einen Diabetes mellitus zu entwickeln, war im Vergleich zur Chlorthalidongruppe in der Lisinopril- (OR: 0,55; 95 %-KI

[0,43; 0,70];  $p < 0,01$ ) und in der Amlodipingruppe (OR: 0,73; 95%-KI [0,58; 0,91];  $p < 0,01$ ) statistisch signifikant niedriger. Für eine kleine Patientengruppe waren 6-Jahres Follow-up-Werte vorhanden. Es zeigte sich, dass der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen mit einer Inzidenzrate von 13,8 % in der Chorthalidon-, 12 % in der Amlodipin- und 11 % in der Lisinoprilgruppe nicht mehr statistisch signifikant war.

Interessant sind in dieser Analyse die Auswertungen bezüglich des Risikos nachfolgender schwerwiegender Ereignisse wie Gesamtmortalität, koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, kombinierter Endpunkt kardiovaskulärer Ereignisse, Herzinsuffizienz und terminales Nierenversagen in Bezug zur Diabetesmanifestation. Trotz der gefundenen erhöhten Rate an Neumanifestationen eines Diabetes mellitus unter Therapie mit Chlorthalidon im Vergleich zu Amlodipin oder Lisinopril zeigen die Ergebnisse der ALLHAT-Studie bei einer Auswertung der Daten keine nachteiligen Effekte in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte.

In einer Cox-Regressionsanalyse mit Startzeitpunkt 2 Jahre nach Therapiebeginn (mit Adjustierung für aktuellen Blutdruck, Alter, Rasse, Geschlecht, Nikotin, Blutglukosewert und BMI am Studienbeginn, aktuelles Serum-Kalium und Begleittherapie mit Atenolol bzw. Statinen) wurde hinsichtlich nachfolgender schwerwiegender Ereignisse die Hazard Ratio für Nichtdiabetiker und neudiagnostizierte Diabetiker kalkuliert. Ergebnisse dieser Post-hoc-Auswertung zur Gruppe jener Patienten, die im Verlauf der ALLHAT-Studie einen Diabetes mellitus entwickelten, zeigen, dass diese Patientengruppe im Vergleich zu Probanden, bei denen keine Neumanifestation auftrat, insgesamt für den Endpunkt koronare Herzerkrankung eine statistisch signifikante Zunahme des Risikos hat (HR: 1.64; 95 %-KI [1,15; 2,33]). Diese Signifikanz war jedoch nicht mehr gegeben, wenn das Risiko nur für Patienten innerhalb der Therapiearme Chlorthalidon (HR: 1.46; 95 %-KI [0,88; 2,42]) und Amlodipin (HR: 1.71; 95 %-KI [0,87; 3,34]) verglichen wurde. Für Patienten mit Lisinopriltherapie (HR: 2,23; 95 %-KI [1,07; 4,62]) blieb die statistische Signifikanz des Risikounterschiedes jedoch bestehen. Bei den übrigen Endpunkten gab es in der gesamten Kohorte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen Nichtdiabetikern und neudiagnostizierten Diabetespatienten. In der Lisinoprilgruppe war trotz der geringsten Diabetesmanifestation auch die Herzinsuffizienzrate bei neu diagnostizierten Diabetespatienten statistisch signifikant höher (HR: 3,66; 95 %-KI [1,30; 10,32]), und das Gleiche gilt für die Amlodipingruppe hinsichtlich des Endpunkts Gesamtmortalität (HR: 1.92; 95 %-KI [1,07; 3,44]).

Es kann daher für diese Studie angenommen werden, dass aufgrund der publizierten Post-hoc-Auswertung der ALLHAT-Studie unter der Einschränkung, dass es sich um Subgruppenanalysen ohne Korrektur für das multiple Testen handelt, die erhöhte Diabetesmanifestation unter Diuretika nicht direkt mit einer Zunahme schwerer kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert ist.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine antihypertensive Thiazid- oder Chlorthalidontherapie zu einem geringgradigen Anstieg des Blutzuckers und konsekutiv zu

einer höheren Diabetesinzidenz führen kann. Dieser Anstieg ist durch das Absetzen des Medikamentes reversibel und kann durch eine niedrige Dosierung, Kaliumsubstitution bzw. eine Kombinationstherapie mit einem kaliumsparenden Diuretikum (z. B. Amilorid oder Triamteren) reduziert werden. Die Entwicklung eines Diabetes mellitus unter einer Diuretikatherapie führt nicht zu einer Zunahme des Risikos für kardiovaskuläre Komplikationen. Es ist bisher nicht untersucht, wie weit Patienten mit einer Beta-Blocker-Medikation trotz erhöhter Diabetesmanifestation von einem erhöhten kardiovaskulären Risiko unbeeinflusst bleiben.

## 7 FAZIT

Für die Hypertonietherapie der ersten Wahl liegen Belege für einen Zusatznutzen von Diuretika gegenüber ACE-Hemmern bezüglich kardiovaskulärer Komplikationen, Herzinsuffizienz und Insult vor; belegt ist auch ihr Zusatznutzen gegenüber Kalziumantagonisten hinsichtlich des Risikos für Herzinsuffizienz. Es liegt der Beleg eines Zusatznutzens von Kalziumantagonisten hinsichtlich des Insults gegenüber ACE-Hemmern und hinsichtlich der Myokardinfarktrate gegenüber Angiotensin-II-Antagonisten vor. ACE-Hemmer weisen einen Zusatznutzen hinsichtlich Herzinsuffizienz gegenüber Kalziumantagonisten auf. Es existieren Hinweise auf einen Zusatznutzen von Angiotensin-II-Antagonisten hinsichtlich des Insults und kardiovaskulärer Komplikationen gegenüber Beta-Blockern in einer Untergruppe hypertensiver Patienten mit Myokardhypertrophie.

Bei keinem der untersuchten Aspekte der Blutdruckfolgekomplikationen liegt ein Beleg eines Zusatznutzens von Beta-Blockern, ACE-Hemmern oder Kalziumantagonisten gegenüber Diuretika vor.

Diuretika (Thiazide und Chlorthalidon, ggf. in Kombination mit einem kaliumsparenden Diuretikum) stellen die Wirkstoffgruppe mit dem am besten belegten Nutzen für die Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit Hypertonie dar.

## 8 LISTE DER EINGESCHLOSSENEN STUDIEN

### AASK 2002-2006

Gassman JJ, Greene T, Wright JT, Jr., Agodoa L, Bakris G, Beck GJ, Douglas J et al. Design and statistical aspects of the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK). *J Am Soc Nephrol* 2003; 14(7 Suppl 2): S154-S165.

Lash JP, Wang X, Greene T, Gadegbeku CA, Hall Y, Jones K, Kusek JW et al. Quality of life in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension: effects of blood pressure management. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(6): 956-964.

Thornley-Brown D, Wang X, Wright JT, Jr., Randall OS, Miller ER, Lash JP, Gassman J et al. Differing effects of antihypertensive drugs on the incidence of diabetes mellitus among patients with hypertensive kidney disease. *Arch Intern Med* 2006; 166(7): 797-805.

Wright JT, Jr., Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J, Cheek D et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288(19): 2421-2431.

### ABCD 1998-2000

Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338(10): 645-652.

Estacio RO, Schrier RW. Antihypertensive therapy in type 2 diabetes: Implications of the appropriate blood pressure control in diabetes (ABCD) trial. *Am J Cardiol* 1998; 82(9B): 9R-14R.

Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23 (Suppl 2): B54-B64.

Schrier RW, Estacio RO. Additional follow-up from the ABCD trial in patients with type 2 diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 343(26): 1969

Savage S, Johnson NN, Estacio RO, Feig PU, MacCarthy EP, Lukken NJ, Ziegler R et al. The ABCD (Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes) trial. Rationale and design of a trial of hypertension control (moderate or intensive) in type II diabetes. *Online J Curr Clin Trials* 1993; Doc No 104

### ALLHAT 1996-2005

Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *JAMA* 2002; 288(23): 2981-2997.

Davis BR, Cutler JA, Gordon DJ, Furberg CD, Wright JT, Jr., Cushman WC, Grimm RH et al. Rationale and design for the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Am J Hypertens* 1996; 9(4 Pt 1): 342-360.

Grimm RH, Jr., Margolis KL, Papademetriou V, V, Cushman WC, Ford CE, Bettencourt J, Alderman MH et al. Baseline Characteristics of Participants in the Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension* 2001; 37(1): 19-27.

Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT, Jr., Whelton PK, Barzilay J et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: A report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005; 165(8): 936-946.

Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, Davis BR, Iamathi E, Kostis JB, Leenen FH et al. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005; 165(12): 1401-1409.

Wright JT, Jr., Dunn JK, Cutler JA, Davis BR, Cushman WC, Ford CE, Haywood LJ et al. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. *JAMA* 2005; 293(13): 1595-1608.

### ELSA 2002

Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Paid C, Hansson L et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106(19): 2422-2427.

### HAPPY 1987

Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D, Fitzsimons T, Holzgreve H, Hosie J, Hörnkvist PE et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: main results from the HAPPY trial. *J Hypertens* 1987; 5(5): 561-572.

#### INSIGHT 2000-2004

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.

Mancia G, Brown M, Castaigne A, de Leeuw P, Palmer CR, Rosenthal T, Wagener G et al. Outcomes with nifedipine GITS or Co-amilozide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003; 41(3): 431-436.

Mancia G, Ruilope L, Palmer C, Brown M, Castaigne A, de LP, Rosental T et al. Effects of nifedipine GITS and diuretics in isolated systolic hypertension-a subanalysis of the INSIGHT study. *Blood Pressure* 2004; 13(5): 310-315.

#### JMIC-B 2004

Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K, Hirayama A, Nonogi H, Kanmatsuse K, Origasa H et al. Nifedipine retard was as effective as angiotensin converting enzyme inhibitors in preventing cardiac events in high-risk hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease: the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIC-B) subgroup analysis. *Hypertens Res* 2004; 27(7): 449-456.

Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K, Hirayama A, Nonogi H, Kanmatsuse K, Origasa H et al. Comparison of nifedipine retard with angiotensin converting enzyme inhibitors in Japanese hypertensive patients with coronary artery disease: the Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIC-B) randomized trial. *Hypertens Res* 2004; 27(3): 181-191.

#### LIFE 1997-2005

Dahlöf B, Devereux R, de Faire U, Fyhrquist F, Hedner T, Ibsen H, Julius S et al. The Losartan Intervention For Endpoint reduction (LIFE) in Hypertension study: rationale, design, and methods. *Am J Hypertens* 1997; 10(7 Pt 1): 705-713.

Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de FU, Fyhrquist F et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): a randomised trial against atenolol. *Lancet* 2002; 359(9311): 995-1003.

Julius S, Alderman MH, Beevers G, Dahlöf B, Devereux RB, Douglas JG, Edelman JM et al. Cardiovascular risk reduction in hypertensive black patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(6): 1047-1055.

Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB, Julius S, Aurup P, Edelman J, Beevers G et al. Effects of losartan on cardiovascular morbidity and mortality in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy: a Losartan Intervention for Endpoint Reduction (LIFE) substudy. *JAMA* 2002; 288(12): 1491-1498.

Kjeldsen SE, Lyle PA, Kizer JR, Dahlöf B, Devereux RB, Julius S, Beevers G et al. The effects of losartan compared to atenolol on stroke in patients with isolated systolic hypertension and left ventricular hypertrophy. The LIFE study. *J Clin Hypertens* 2005; 7(3): 152-158.

Kizer JR, Dahlöf B, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F et al. Stroke reduction in hypertensive adults with cardiac hypertrophy randomized to losartan versus atenolol: the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *Hypertension* 2005; 45(1): 46-52.

Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, de Faire U, Fyhrquist F et al. 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; 359(9311): 1004-1010.

#### MIDAS 1996

Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew VM, Canossa-Terris M, Carr AA, Kappagoda T et al. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276(10): 785-791.

#### MOSES 2005

Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J, Zidek W et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36(6): 1218-1226.

#### MRC-O 1985

MRC trial of treatment of mild hypertension: principal results. *Br Med J* 1985; 291(6488): 97-104.

Medical Research Council Working Party on Mild to Moderate Hypertension. Adverse reactions to bendrofluazide and propranolol for the treatment of mild hypertension. *Lancet* 1981; 2(8246): 539-543.



NICS-EH 1999

Randomized double-blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives. *Hypertension* 1999; 34(5): 1129-1133.

Ogihara T, Kuramoto K. Effect of long-term treatment with antihypertensive drugs on quality of life of elderly patients with hypertension: A double-blind comparative study between a calcium antagonist and a diuretic. *Hypertens Res* 2000; 23(1): 33-37.

SHELL 2003

Malacco E, Mancia G, Rappelli A, Menotti A, Zuccaro MS, Coppini A. Treatment of isolated systolic hypertension: the SHELL study results. *Blood Press* 2003; 12(3): 160-167.

UKPDS-39 1998

Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317(7160): 713-720.

VALUE 2004-2006

Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L, Hua T et al. 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.

Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G, McInnes GT, Hua T, Weber MA, Coca A et al. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: The VALUE trial. *J Hypertens* 2006; 24(7): 1405-1412.

VHAS 1997-1998

Rosei EA, Dal Palù C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A, Zanchetti A. Clinical results of the Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study. *J Hypertens* 1997; 15(11): 1337-1344.

Zanchetti A, Rosei EA, Dal Palù C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998; 16(11): 1667-1676.

## 9 LITERATUR

1. Robert Koch-Institut. Gesundheit in Deutschland. Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Berlin; 2006.
2. Statistisches Bundesamt. Verlorene Lebensjahre durch Tod unter 65/70 Jahren je 100.000 Einwohner - roh und altersstandardisiert - (ab 1998, Region, Geschlecht, ICD-10, Art der Standardisierung). Gesundheitsberichterstattung des Bundes [online]. 2007 [Zugriff am: 30 Jan. 7];  
gelesen unter: <http://www.gbe-bund.de>.
3. Thamm M. Blutdruck in Deutschland - Zustandsbeschreibung und Trends. Das Gesundheitswesen 1999; 61(Sonderheft): S90-S93.
4. Wolf-Maier K, Cooper RS, Banegas JR, Giampaoli S, Hense HW, Joffres M et al. Hypertension prevalence and blood pressure levels in 6 European countries, Canada, and the United States. JAMA 2003; 289(18): 2363-2369.
5. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL, Jr. et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: The JNC 7 report. JAMA 2003; 289(19): 2560-2572.
6. European Society of Hypertension, European Society of Cardiology. 2003 European Society of Hypertension - European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. J Hypertens 2003; 21(6): 1011-1053.
7. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH et al. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: A network meta-analysis. JAMA 2003; 289(19): 2534-2544.
8. The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group. Major outcomes in high-risk hypertensive patients randomized to angiotensin-converting enzyme inhibitor or calcium channel blocker vs diuretic: The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). JAMA 2002; 288(23): 2981-2997.
9. Dahlöf B, Devereux RB, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, de Faire U et al. Cardiovascular morbidity and mortality in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study (LIFE): A randomised trial against atenolol. Lancet 2002; 359(9311): 995-1003.
10. ALLHAT Collaborative Research Group. Major cardiovascular events in hypertensive patients randomized to doxazosin vs chlorthalidone: The antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). JAMA 2000; 283(15): 1967-1975.

11. Neal B, MacMahon S, Chapman N. Effects of ACE inhibitors, calcium antagonists, and other blood-pressure-lowering drugs: Results of prospectively designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2000; 356(9246): 1955-1964.
12. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, Applegate WB, Williamson JD, Cavazzini C et al. Health outcomes associated with calcium antagonists compared with other first-line antihypertensive therapies: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Lancet* 2000; 356(9246): 1949-1954.
13. Psaty BM, Smith NL, Siscovick DS, Koepsell TD, Weiss NS, Heckbert SR et al. Health outcomes associated with antihypertensive therapies used as first-line agents. A systematic review and meta-analysis. *JAMA* 1997; 277(9): 739-745.
14. Food and Drug Administration. Roche laboratories announces withdrawal of posicor from the market [online]. 08 June 1998 [Zugriff am: 3 Aug. 2005];  
gelesen unter: <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS00876.html>.
15. Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdruckes e.V.(Deutsche Hochdruckliga). Medikamentöse Therapie. Leitlinien für die Prävention, Erkennung, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie. Düsseldorf: AWMF online; 2003.
16. Williams B, Poulter NR, Brown MJ, Davis M, McInnes GT, Potter JF et al. British Hypertension Society guidelines for hypertension management 2004 (BHS-IV): Summary. *BMJ* 2004; 328(7440): 634-640.
17. National Institute for Health and Clinical Excellence. Hypertension [online]. 2006 [Zugriff am: 29 Nov. 2006];  
gelesen unter: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=CG34>.
18. Deutsche Hochdruckliga, Deutsche Hypertonie Gesellschaft. Leitlinien zu Diagnostik und Behandlung der arteriellen Hypertonie. *Nieren- und Hochdruckkrankheiten* 2005; 34(11): 481-498.
19. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Amendment zum Berichtsplan „Vergleichenden Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffe als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie.“. Köln: IQWiG; 2006.
20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Amendment 2 zum Berichtsplan „Vergleichenden Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffe als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie.“. Köln: IQWiG; 2006.
21. Levey AS. Use of glomerular filtration rate measurements to assess the progression of renal disease. *Semin Nephrol* 1989; 9(4): 370-379.
22. Szeto CC, Leung CB, Wong TY, Chow KM, Wang AY, Lui SF et al. Extrapolation of reciprocal creatinine plot is not reliable in predicting the onset of dialysis in patients with progressive renal insufficiency. *J Intern Med* 2003; 253(3): 335-342.

23. Altman DG, Schulz KF, Moher D, Egger M, Davidoff F, Elbourne D et al. The revised CONSORT statement for reporting randomized trials: Explanation and elaboration. *Ann Intern Med* 2001; 134(8): 663-694.
24. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 2003; 327(7414): 557-560.
25. Koch A, Ziegler S. Metaanalyse als Werkzeug zum Erkenntnisgewinn. *Med Klin (Munich)* 2000; 95(2): 109-116.
26. Brown MJ, Palmer CR, Castaigne A, de Leeuw PW, Mancia G, Rosenthal T et al. 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.
27. Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K, Hirayama A, Nonogi H, Kanmatsuse K et al. Comparison of nifedipine retard with angiotensin converting enzyme inhibitors in Japanese hypertensive patients with coronary artery disease: The Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIC-B) randomized trial. *Hypertens Res* 2004; 27(3): 181-191.
28. National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensive Study Group. Randomized double-blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives. *Hypertension* 1999; 34(5): 1129-1133.
29. Julius S, Kjeldsen SE, Weber M, Brunner HR, Ekman S, Hansson L et al. 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.
30. Rosei EA, Dal Palù C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A, Zanchetti A. Clinical results of the Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study. *J Hypertens* 1997; 15(11): 1337-1344.
31. Malacco E, Mancia G, Rappelli A, Menotti A, Zuccaro MS, Coppini A. Treatment of isolated systolic hypertension: The SHELL study results. *Blood Press* 2003; 12(3): 160-167.
32. Schrader J, Luders S, Kulschewski A, Hammersen F, Plate K, Berger J et al. Morbidity and Mortality After Stroke, Eprosartan Compared with Nitrendipine for Secondary Prevention: Principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2005; 36(6): 1218-1226.
33. Wright JT, Jr., Bakris G, Greene T, Agodoa LY, Appel LJ, Charleston J et al. Effect of blood pressure lowering and antihypertensive drug class on progression of hypertensive kidney disease: Results from the AASK trial. *JAMA* 2002; 288(19): 2421-2431.

34. Wilhelmsen L, Berglund G, Elmfeldt D, Fitzsimons T, Holzgreve H, Hosie J et al. Beta-blockers versus diuretics in hypertensive men: Main results from the HAPPHY trial. *J Hypertens* 1987; 5(5): 561-572.
35. Borhani NO, Mercuri M, Borhani PA, Buckalew VM, Canossa-Terris M, Carr AA et al. Final outcome results of the Multicenter Isradipine Diuretic Atherosclerosis Study (MIDAS). A randomized controlled trial. *JAMA* 1996; 276(10): 785-791.
36. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Palù C et al. Calcium antagonist lacidipine slows down progression of asymptomatic carotid atherosclerosis: Principal results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA), a randomized, double-blind, long-term trial. *Circulation* 2002; 106(19): 2422-2427.
37. Efficacy of atenolol and captopril in reducing risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 39. *BMJ* 1998; 317(7160): 713-720.
38. MRC Working Party. MRC trial of treatment of mild hypertension: Principal results. *Br Med J* 1985; 291(6488): 97-104.
39. Zanchetti A, Rosei EA, Dal Palù C, Leonetti G, Magnani B, Pessina A. The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study (VHAS): Results of long-term randomized treatment with either verapamil or chlorthalidone on carotid intima-media thickness. *J Hypertens* 1998; 16(11): 1667-1676.
40. Medical Research Council Working Party on Mild to Moderate Hypertension. Adverse reactions to bendrofluazide and propranolol for the treatment of mild hypertension. *Lancet* 1981; 2(8246): 539-543.
41. Estacio RO, Jeffers BW, Hiatt WR, Biggerstaff SL, Gifford N, Schrier RW. The effect of nisoldipine as compared with enalapril on cardiovascular outcomes in patients with non-insulin-dependent diabetes and hypertension. *N Engl J Med* 1998; 338(10): 645-652.
42. Estacio RO, Schrier RW. Antihypertensive therapy in type 2 diabetes: Implications of the appropriate blood pressure control in diabetes (ABCD) trial. *Am J Cardiol* 1998; 82(9B): 9R-14R.
43. Yui Y, Sumiyoshi T, Kodama K, Hirayama A, Nonogi H, Kanmatsuse K et al. Nifedipine retard was as effective as angiotensin converting enzyme inhibitors in preventing cardiac events in high-risk hypertensive patients with diabetes and coronary artery disease: The Japan Multicenter Investigation for Cardiovascular Diseases-B (JMIB-B) subgroup analysis. *Hypertens Res* 2004; 27(7): 449-456.
44. Estacio RO, Jeffers BW, Gifford N, Schrier RW. Effect of blood pressure control on diabetic microvascular complications in patients with hypertension and type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(Suppl 2): B54-B64.

45. Mancia G, Brown M, Castaigne A, de Leeuw P, Palmer CR, Rosenthal T et al. Outcomes with nifedipine GITS or Co-amilozide in hypertensive diabetics and nondiabetics in Intervention as a Goal in Hypertension (INSIGHT). *Hypertension* 2003; 41(3): 431-436.
46. Rahman M, Pressel S, Davis BR, Nwachuku C, Wright JT, Jr., Whelton PK et al. Renal outcomes in high-risk hypertensive patients treated with an angiotensin-converting enzyme inhibitor or a calcium channel blocker vs a diuretic: A report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005; 165(8): 936-946.
47. Lash JP, Wang X, Greene T, Gadegbeku CA, Hall Y, Jones K et al. Quality of life in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension: Effects of blood pressure management. *Am J Kidney Dis* 2006; 47(6): 956-964.
48. Ogihara T, Kuramoto K. Effect of long-term treatment with antihypertensive drugs on quality of life of elderly patients with hypertension: A double-blind comparative study between a calcium antagonist and a diuretic. *Hypertens Res* 2000; 23(1): 33-37.
49. Barzilay JI, Davis BR, Cutler JA, Pressel SL, Whelton PK, Basile J et al. 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). *Arch Intern Med* 2006; 166(20): 2191-2201.
50. Thornley-Brown D, Wang X, Wright JT, Jr., Randall OS, Miller ER, Lash JP et al. Differing effects of antihypertensive drugs on the incidence of diabetes mellitus among patients with hypertensive kidney disease. *Arch Intern Med* 2006; 166(7): 797-805.
51. Kjeldsen SE, Julius S, Mancia G, McInnes GT, Hua T, Weber MA et al. Effects of valsartan compared to amlodipine on preventing type 2 diabetes in high-risk hypertensive patients: The VALUE trial. *J Hypertens* 2006; 24(7): 1405-1412.
52. Whelton PK, Barzilay J, Cushman WC, Davis BR, Iiamathi E, Kostis JB et al. Clinical outcomes in antihypertensive treatment of type 2 diabetes, impaired fasting glucose concentration, and normoglycemia: Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Arch Intern Med* 2005; 165(12): 1401-1409.
53. Wright JT, Jr., Dunn JK, Cutler JA, Davis BR, Cushman WC, Ford CE et al. Outcomes in hypertensive black and nonblack patients treated with chlorthalidone, amlodipine, and lisinopril. *JAMA* 2005; 293(13): 1595-1608.
54. Julius S, Alderman MH, Beevers G, Dahlöf B, Devereux RB, Douglas JG et al. Cardiovascular risk reduction in hypertensive black patients with left ventricular hypertrophy: The LIFE study. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(6): 1047-1055.

55. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362(9395): 1527-1535.
56. Messerli FH. Implications of discontinuation of doxazosin arm of ALLHAT. Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. *Lancet* 2000; 355(9207): 863-864.
57. Staessen JA, Li Y, Thijs L, Wang JG. Blood pressure reduction and cardiovascular prevention: An update including the 2003-2004 secondary prevention trials. *Hypertens Res* 2005; 28(5): 385-407.
58. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet* 2003; 362(9395): 1527-1535.
59. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO et al. 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.
60. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003; 289(16): 2073-2082.
61. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A et al. 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.
62. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting - Enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348(7): 583-592.
63. Management committee on behalf of the high blood pressure research council of Australia. Australian comparative outcome trial of Angiotensin-converting enzyme-inhibitor- and diuretic-based treatment of hypertension in the elderly (ANBP2): Objectives and protocol. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1997; 24: 188-192.
64. Dahlöf B, Sever PS, Poulter NR, Wedel H, Beevers DG, Caulfield M et al. Prevention of cardiovascular events with an antihypertensive regimen of amlodipine adding perindopril as required versus atenolol adding bendroflumethiazide as required, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm (ASCOT-BPLA): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366(9489): 895-906.
65. Rapoport M, Hurd H. Thiazide-induced glucose intolerance treated with potassium. *Arch Intern Med* 1964; 113: 405-408.

66. McFarland K, Carr AA. Changes in the fasting blood sugar after hydrochlorothiazide and potassium supplementation. *Clinical Pharmacology* 1977; 17: 13-16.
67. Rowe J, Tobin J, Rossa R, Andres R. Effect of experimental potassium deficiency on glucose and insulin metabolism. *Metabolism* 1980; 29: 498-502.
68. Heldermaun J, Elahi D, Andersen D, Raizes G, Tobin J, Shocken D. Prevention of glucose intolerance of thiazide diuretics by maintenance of body potassium. *Diabetes* 1983; 32: 106-111.
69. Carlsen J, Køber O, Torp-Pedersen C, Johnsen P. Relation between dose of bendofluazide, antihypertensive effect and adverse biochemical effects. *BMJ* 1990; 300: 975-978.
70. Harper R, Ennis C, Sheridan B, Atkinson A, Johnson G, Bell P. Effect of low dose versus conventional dose thiazide diuretic on insulin action in essential hypertension. *BMJ* 1994; 309: 226-230.
71. Fajan S, Floyd J, Knopt R, Rull J, Gunstche E, Conn J. Benzothiazidine suppression of insulin release from normal and abnormal islet cell tissue in man. *J Clin Invest* 1966; 45: 481-493.
72. Pickkers P, Schachter M, Hughes A, Feher M, Server P. Thiazide-induced hyperglycaemia: a role for calcium-activated potassium channels? *Diabetologia* 1996; 39: 861-864.
73. Pickkers P, Hughes A, Russel F, Thien T, Smits P. Thiazide-induced vasodilatation in humans is mediated by potassium channel activation. *Hypertension* 1998; 32: 1071-1076.
74. Warram J, Laffel L, Valsania P, Christlieb A, Królewski A. Excess mortality associated with diuretic therapy in diabetes mellitus. *Arch Intern Med* 1991; 151: 1350-1356.
75. McInnes GT, Yeo W, Ramsay L, Moser M. Cardiotoxicity and diuretics: much speculation little substance. *J Hypertens* 1992; 10: 317-335.
76. Moser M. Why are physicians not prescribing diuretics more frequently in the management of hypertension? *JAMA* 1998; 279: 1813-1816.
77. Verdecchia P, Reboldi G, Angeli F, Borgioni C, Gattobigio R, Filippucci L et al. Adverse prognostic significance of new diabetes in treated hypertensive subjects. *Hypertension* 2004; 43: 963-969.
78. Kostis JB, Wilson A, Freudenberg R, Cosgrove N, Pressel S, Davis BR et al. 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: 29-35.



79. Qiao Q, Jousilahti P, Eriksson J, Toumilehto J. Predictive properties of impaired glucose tolerance for cardiovascular risk are not explained by the development of overt diabetes during follow-up. *Diabetes Care* 2003; 26: 2910-2914.
80. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di MP, Guarisco R, Strollo G et al. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21(4): 597-603.
81. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH et al. 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. *JAMA* 2003; 290(21): 2805-2816.
82. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Schersten B et al. 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; 354(9192): 1751-1756.

## ANHANG A: SUCHSTRATEGIEN

### Suche nach Sekundärliteratur

Suchdatum: 21.12.2005

Suchmaske: Wiley, The Cochrane Library 2005, Issue 4

relevante Datenbanken: DARE, HTA, Cochrane Review

Treffer am Ende dieser Suchstrategie beziehen sich auf die automatisch über die Suchmaske durchsuchte Datenbanken, Treffer der jeweiligen Datenbanken sind in [Klammer], relevante Datenbanken sind **fettgedruckt** dargestellt:

**Cochrane Reviews [77]**, **DARE [80]**, CENTRAL [4139], Methodology Reviews [0], CMR [12], **HTA [24]**, NHS EED [174], About [1]

ID	Search History	Results
#1	MeSH descriptor Hypertension explode all trees in MeSH products	10140
#2	MeSH descriptor Blood Pressure explode all trees in MeSH products	16522
#3	hypertens* or antihypertens* or anti hypertens* in Record Title in all products	12789
#4	systolic pressure or diastolic pressure or arterial pressure in Record Title in all products	474
#5	blood pressur* or bloodpressur* in Record Title in all products	4076
#6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)	27426
#7	diuretic* in Record Title in all products	1074
#8	amilorid* OR triamteren* OR bendroflumethiazid* OR benzothiadiazin* OR butizid* OR chlorothiazid* OR chlortalidon* OR chlorthalidon* OR cicletanin* OR clopamid* OR hydrochlorothiazid* OR indapamid* OR mefrusid* OR metolazon* OR thiadiazin* OR thiazid* OR trichlormethiazid* OR xipamid* in Record Title in all products	1767
#9	(#7 OR #8)	2649
#10	beta antagonist* or betaantagonist* or beta block* or betablock* in Record Title in all products	639
#11	((beta and adrenergic) or betareceptor* or beta receptor*) and (antagonist* or block* or inhibit*) in Record Title in all products	129
#12	acebutolol* OR atenolol* OR betaxolol* OR bisoprolol* OR bupranolol* OR carteolol* OR carvedilol* OR celiprolol* OR mepindolol* OR metipranolol* OR metoprolol* OR nadolol* OR nebivolol* OR oxprenolol* OR penbutolol* OR pindolol* OR propranolol* OR talinolol* OR timolol* in Record Title in all products	6610
#13	(#10 OR #11 OR #12)	7104
#14	((angiotensin and converting enzyme) or ACE or dipeptyl carboxypeptidas*) and (inhibit* or antagonist* or block*) in Record Title or sartan* or arb or arbs in Record Title in all products	916
#15	benazepril* OR captopril* OR cilazapril* OR enalapril* OR fosinopril*	3955

ID	Search History	Results
	OR imidapril* OR lisinopril* OR moexipril* OR perindopril* OR quinapril* OR ramipril* OR spirapril* OR trandolapril* in Record Title in all products	
#16	(#14 OR #15)	4650
#17	(angiotensin II or AT II receptor or angiotensin receptor) and (block* or antagonist* or inhibit*) in Record Title in all products	405
#18	candesartan* OR eprosartan* OR irbesartan* OR losartan* OR olmesartan* OR saralasin* OR telmisartan* OR valsartan* in Record Title in all products	1035
#19	(#17 OR #18)	1297
#20	(calcium antagonist* or calcium block* or calcium inhibit*) or (calcium channel and (block* or inhibit*)) in Record Title in all products	1138
#21	amlodipin* OR diltiazem* OR felodipin* OR gallopamil* OR isradipin* OR lacidipin* OR lercanidipin* OR manidipin* OR nicardipin* OR nifedipin* OR nilvadipin* OR nisoldipin* OR nitrendipin* OR verapamil* in Record Title in all products	6109
#22	(#20 OR #21)	6882
#23	(#9 OR #13 OR #16 OR #19 OR #22)	19259
#24	(#23 OR #6), from 2002 to 2005	4507

### Suche nach Sekundärliteratur

Suchdatum: 21.12.2005

Suchmaske: Wiley, The Cochrane Library 2005, Issue 4

Relevante Datenbank: NHS-EED

Treffer am Ende dieser Suchstrategie beziehen sich auf die automatisch über die Suchmaske durchsuchte Datenbanken, Treffer der jeweiligen Datenbanken sind in [Klammer], relevante Datenbanken sind **fettgedruckt** dargestellt:

Cochrane Reviews [317], DARE [42], CENTRAL [1594], Methodology Reviews [0], CMR [3], HTA [8], **NHS EED [61]**, About [14]

ID	Search History	Results
#1	MeSH descriptor Hypertension explode all trees in MeSH products	10140
#2	MeSH descriptor Blood Pressure explode all trees in MeSH products	16522
#3	hypertens* or antihypertens* or anti hypertens* in All Fields in all products	22946
#4	systolic pressure or diastolic pressure or arterial pressure in All Fields in all products	19558
#5	blood pressur* or bloodpressur* in All Fields in all products	36633
#6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)	47079
#7	diuretic* in All Fields in all products	4509
#8	amilorid* OR triamteren* OR bendroflumethiazid* OR benzothiadiazin*	3908

<b>ID</b>	<b>Search History</b>	<b>Results</b>
	OR butizid* OR chlorothiazid* OR chlortalidon* OR chlorthalidon* OR cicletanin* OR clopamid* OR hydrochlorothiazid* OR indapamid* OR mefrusid* OR metolazon* OR thiadiazin* OR thiazid* OR trichlormethiazid* OR xipamid* in All Fields in all products	
#9	(#7 OR #8)	6559
#10	beta antagonist* or betaantagonist* or beta block* or betablock* in All Fields in all products	4305
#11	((beta and adrenergic) or betareceptor* or beta receptor*) and (antagonist* or block* or inhibit*) in All Fields in all products	2455
#12	acebutolol* OR atenolol* OR betaxolol* OR bisoprolol* OR bupranolol* OR carteolol* OR carvedilol* OR celiprolol* OR mepindolol* OR metipranolol* OR metoprolol* OR nadolol* OR nebivolol* OR oxprenolol* OR penbutolol* OR pindolol* OR propranolol* OR talinolol* OR timolol* in All Fields in all products	10453
#13	(#10 OR #11 OR #12)	12376
#14	((angiotensin and converting enzyme) or ACE or dipeptyl carboxypeptidas*) and (inhibit* or antagonist* or block*) in All Fields in all products	2940
#15	benazepril* OR captopril* OR cilazapril* OR enalapril* OR fosinopril* OR imidapril* OR lisinopril* OR moexipril* OR perindopril* OR quinapril* OR ramipril* OR spirapril* OR trandolapril* in All Fields in all products	5963
#16	(#14 OR #15)	6798
#17	(angiotensin II or AT II receptor or angiotensin receptor) and (block* or antagonist* or inhibit*) in All Fields or sartan* or arb or arbs in All Fields in all products	2352
#18	candesartan* OR eprosartan* OR irbesartan* OR losartan* OR olmesartan* OR saralasin* OR telmisartan* OR valsartan* in All Fields in all products	1443
#19	(#17 OR #18)	2822
#20	(calcium antagonist* or calcium block* or calcium inhibit*) or (calcium channel and (block* or inhibit*)) in All Fields in all products	5360
#21	amlodipin* OR diltiazem* OR felodipin* OR gallopamil* OR isradipin* OR lacidipin* OR lercanidipin* OR manidipin* OR nicardipin* OR nifedipin* OR nilvadipin* OR nisoldipin* OR nitrendipin* OR verapamil* in All Fields in all products	8078
#22	(#20 OR #21)	10200
#23	(#9 OR #13 OR #16 OR #19 OR #22)	29442
#24	(#23 AND #6), from 2002 to 2005	2039

**Suche nach Sekundärliteratur**

Suchdatum: 21.12.2005

Suchmaske: OVID

Datenbank: Embase <1996 to 2005 Week 51>

#	Search History	Results
1	diuretic agent/ or exp indapamide/ or exp mefruside/ or exp xipamide/ or potassium sparing diuretic agent/ or exp amiloride/ or exp triamterene/ or thiazide diuretic agent/ or exp bendroflumethiazide/ or exp butizide/ or exp chlorothiazide/ or exp chlortalidone/ or exp cicletanine/ or exp clopamide/ or exp hydrochlorothiazide/ or exp metolazone/ or exp trichlormethiazide/	25239
2	diuretic\$.ti,ot.	1153
3	(amilorid\$ or triamteren\$ or bendroflumethiazid\$ or benzothiadiazin\$ or butizid\$ or chlorothiazid\$ or chlortalidon\$ or chlorthalidon\$ or cicletanin\$ or clopamid\$ or hydrochlorothiazid\$ or indapamid\$ or mefrusid\$ or metolazon\$ or thiadiazin\$ or thiazid\$ or trichlormethiazid\$ or xipamid\$).ti,ot.	1500
4	or/1-3	25780
5	beta adrenergic receptor blocking agent/ or exp acebutolol/ or exp atenolol/ or exp betaxolol/ or exp bisoprolol/ or exp bupranolol/ or exp carteolol/ or exp carvedilol/ or exp celiprolol/ or exp mepindolol/ or exp metipranolol/ or exp metoprolol/ or exp nadolol/ or exp nebivolol/ or exp oxprenolol/ or exp penbutolol/ or exp pindolol/ or exp propranolol/ or exp talinolol/ or exp timolol/	46371
6	((beta adj (antagonist\$ or block\$)) or ((beta receptor or (beta adj2 adrenergic)) and (antagonist\$ or block\$ or inhibit\$))).ti,ot.	2623
7	(acebutolol\$ or atenolol\$ or betaxolol\$ or bisoprolol\$ or bupranolol\$ or carteolol\$ or carvedilol\$ or celiprolol\$ or mepindolol\$ or metipranolol or metoprolol\$ or nadolol\$ or nebivolol\$ or oxprenolol\$ or penbutolol\$ or pindolol\$ or propranolol\$ or talinolol\$ or timolol\$).ti,ot.	3361
8	or/5-7	46857
9	dipeptidyl carboxypeptidase inhibitor/ or exp benazepril/ or exp benazeprilat/ or exp captopril/ or exp cilazapril/ or exp cilazaprilat/ or exp enalapril/ or exp enalaprilat/ or exp fosinopril/ or exp fosinoprilat/ or exp imidapril/ or exp imidaprilat/ or exp lisinopril/ or exp moexipril/ or exp moexiprilat/ or exp perindopril/ or exp perindoprilat/ or exp quinapril/ or exp quinaprilat/ or exp ramipril/ or exp ramiprilat/ or exp spirapril/ or exp spiraprilat/ or exp trandolapril/ or exp trandolaprilat/	39332
10	((angiotensin and converting enzyme) or ACE or dipeptyl carboxypeptidas\$) and (inhibit\$ or antagonist\$ or block\$).ti,ot.	3929
11	(benazepril\$ or captopril\$ or cilazapril\$ or enalapril\$ or fosinopril\$ or imidapril\$ or lisinopril\$ or moexipril\$ or perindopril\$ or quinapril\$ or ramipril\$ or spirapril\$ or trandolapril\$).ti,ot.	3481
12	or/9-11	39599
13	angiotensin receptor antagonist/ or exp candesartan/ or exp eprosartan/ or	12599

#	Search History	Results
	exp irbesartan/ or exp losartan/ or exp olmesartan/ or exp telmisartan/ or exp valsartan/	
14	((angiotensin II or AT II receptor or angiotensin receptor) and (block\$ or antagonist\$ or inhibit\$)) or sartan\$ or arb\$1).ti,ot.	2436
15	(candesartan\$ or eprosartan\$ or irbesartan\$ or losartan\$ or olmesartan\$ or saralasin\$ or telmisartan\$ or valsartan\$).ti,ot.	2402
16	or/13-15	13490
17	calcium channel blocking agent/ or exp amlodipine/ or exp diltiazem/ or exp felodipine/ or exp gallopamil/ or exp isradipine/ or exp lacidipine/ or exp lercanidipine/ or exp manidipine/ or exp nicardipine/ or exp nifedipine/ or exp nilvadipine/ or exp nisoldipine/ or exp nitrendipine/ or exp verapamil/	40323
18	((calcium adj (antagonist\$ or block\$ or inhibit\$)) or (calcium channel and (block\$ or inhibit\$))).ti,ot.	2266
19	(amlodipin\$ or diltiazem\$ or felodipin\$ or gallopamil\$ or isradipin\$ or lacidipin\$ or lercanidipin\$ or manidipin\$ or nicardipin\$ or nifedipin\$ or nilvadipin\$ or nisoldipin\$ or nitrendipin\$ or verapamil\$).ti,ot.	4867
20	or/17-19	40904
21	or/4,8,12,16,20	107079
22	exp hypertension/ or exp blood pressure/	143281
23	(hypertens\$ or antihypertens\$ or anti hypertens\$).ti,ab,ot.	77992
24	(systolic pressur\$ or diastolic pressur\$ or arterial pressur\$).ti,ab,ot.	17644
25	(blood pressur\$ or bloodpressur\$).ti,ab,ot.	59159
26	or/22-25	170048
27	21 and 26	36194
28	exp review literature/	5598
29	exp systematic review/	7381
30	28 or 29	12947
31	(systemati\$ review\$ or systemati\$ literatur\$ review\$).ti,ot.	4118
32	or/30-31	15768
33	exp Meta Analysis/	20657
34	(metaanaly\$ or meta analy\$).ti,ab,ot.	10948
35	33 or 34	24525
36	exp biomedical technology assessment/	3833
37	(health care technology assess\$ or health technology assess\$ or health care technology evaluat\$ or health technology evaluat\$ or biomedical technology assess\$ or hta or medical technology assess\$).ti,ab,ot.	616
38	36 or 37	4265
39	or/32,35,38	39840
40	27 and 39	1439
41	40 not ("conference paper" or editorial or letter or note).pt.	1093
42	limit 41 to yr="2002 - 2006"	686

## Suche nach Sekundärliteratur

Suchdatum: 21.12.2005

Suchmaske: OVID

Datenbanken: Ovid MEDLINE® <1996 to November Week 3 2005>, Ovid MEDLINE® In-Process & Other Non-Indexed Citations <December 21, 2005>

#	Search History	Results
1	diuretics/ or exp amiloride/ or exp triamterene/ or diuretics, sulfamyl/ or exp chlorthalidone/ or exp clopamide/ or exp indapamide/ or exp mefruside/ or exp metolazone/ or exp xipamide/ or diuretics, thiazide/ or exp bendroflumethiazide/ or exp chlorothiazide/ or exp hydrochlorothiazide/ or exp trichlormethiazide/ or Benzothiadiazines/ or exp Thiadiazines/	8146
2	diuretic\$.ti,ab,ot,kw.	6932
3	(amilorid\$ or triamteren\$ or bendroflumethiazid\$ or benzothiadiazin\$ or butizid\$ or chlorothiazid\$ or chlortalidon\$ or chlorthalidon\$ or cicletanin\$ or clopamid\$ or hydrochlorothiazid\$ or indapamid\$ or mefrusid\$ or metolazon\$ or thiadiazin\$ or thiazid\$ or trichlormethiazid\$ or xipamid\$).ti,ab,ot,kw.	5377
4	or/1-3	14503
5	adrenergic beta-antagonists/ or exp acebutolol/ or exp atenolol/ or exp betaxolol/ or exp bisoprolol/ or exp bupranolol/ or exp carteolol/ or exp celiprolol/ or exp metipranolol/ or exp metoprolol/ or exp nadolol/ or exp oxprenolol/ or exp penbutolol/ or exp pindolol/ or exp propranolol/ or exp timolol/	13108
6	((beta adj (antagonist\$ or block\$)) or ((beta receptor or (beta adj2 adrenergic)) and (antagonist\$ or block\$ or inhibit\$))).ti,ab,ot,kw.	13018
7	(acebutolol\$ or atenolol\$ or betaxolol\$ or bisoprolol\$ or bupranolol\$ or carteolol\$ or carvedilol\$ or celiprolol\$ or mepindolol\$ or metipranolol or metoprolol\$ or nadolol\$ or nebivolol\$ or oxprenolol\$ or penbutolol\$ or pindolol\$ or propranolol\$ or talinolol\$ or timolol\$).ti,ab,ot,kw.	9456
8	or/5-7	23036
9	angiotensin-converting enzyme inhibitors/ or exp captopril/ or exp cilazapril/ or exp enalapril/ or exp enalaprilat/ or exp fosinopril/ or exp lisinopril/ or exp perindopril/ or exp ramipril/	13626
10	((((angiotensin and converting enzyme) or ACE or dipeptyl carboxypeptidas\$) and (inhibit\$ or antagonist\$ or block\$)).ti,ab,ot,kw.	13572
11	(benazepril\$ or captopril\$ or cilazapril\$ or enalapril\$ or fosinopril\$ or imidapril\$ or lisinopril\$ or moexipril\$ or perindopril\$ or quinapril\$ or ramipril\$ or spirapril\$ ortrandolapril\$).ti,ab,ot,kw.	7693
12	or/9-11	19907
13	angiotensin ii type 1 receptor blockers/ or exp losartan/ or exp saralasin/	3593
14	((((angiotensin II or AT II receptor or angiotensin receptor) and (block\$ or antagonist\$ or inhibit\$)) or sartan\$ or arb\$1).ti,ab,ot,kw.	11431
15	(candesartan\$ or eprosartan\$ or irbesartan\$ or losartan\$ or olmesartan\$ or	5580

#	Search History	Results
	saralasin\$ or telmisartan\$ or valsartan\$).ti,ab,ot,kw.	
16	or/13-15	13472
17	calcium channel blockers/ or exp amlodipine/ or exp diltiazem/ or exp felodipine/ or exp gallopamil/ or exp isradipine/ or exp nicardipine/ or exp nifedipine/ or exp nisoldipine/ or exp nitrendipine/ or exp verapamil/	17566
18	((calcium adj (antagonist\$ or block\$ or inhibit\$)) or (calcium channel and (block\$ or inhibit\$))).ti,ab,ot,kw.	9015
19	(amlodipin\$ or diltiazem\$ or felodipin\$ or gallopamil\$ or isradipin\$ or lacidipin\$ or lercanidipin\$ or manidipin\$ or nicardipin\$ or nifedipin\$ or nilvadipin\$ or nisoldipin\$ or nitrendipin\$ or verapamil\$).ti,ab,ot,kw.	13995
20	or/17-19	25193
21	or/4,8,12,16,20	75778
22	exp hypertension/ or exp blood pressure/	81970
23	(hypertens\$ or antihypertens\$ or anti hypertens\$).ti,ab,ot.	81443
24	(systolic pressur\$ or diastolic pressur\$ or arterial pressur\$).ti,ab,ot.	18778
25	(blood pressur\$ or bloodpressur\$).ti,ab,ot.	60837
26	or/22-25	147689
27	exp review literature/	2138
28	(systemati\$ review\$ or systemati\$ literatur\$ review\$).ti,ab,ot.	8816
29	((review\$ or search\$) and (medical databas\$ or medline or pubmed or embase or cochrane or systemat\$)).ti,ab,ot. use prem	2433
30	27 or 28 or 29	12042
31	exp meta-analysis/	4306
32	meta analysis.pt.	9306
33	(metaanaly\$ or meta analy\$).ti,ab,ot.	12267
34	or/31-33	18237
35	exp biomedical technology assessment/	2942
36	(health care technology assess\$ or health technology assess\$ or health care technology evaluat\$ or health technology evaluat\$ or biomedical technology assess\$ or hta or medical technology assess\$).ti,ab,ot.	664
37	35 or 36	3302
38	or/30,34,37	30226
39	21 and 26	22959
40	39 and 38	443
41	limit 40 to yr="2002 - 2006"	218



## Suche nach RCTs in bibliographischen Datenbanken

Suchdatum: 02.03.2006

Suchmaske: OVID

Datenbank: Embase <1996 to 2006 Week 08>

#	Search History	Results
1	diuretic agent/ or exp indapamide/ or exp mefruside/ or exp xipamide/ or potassium sparing diuretic agent/ or exp amiloride/ or exp triamterene/ or thiazide diuretic agent/ or exp bendroflumethiazide/ or exp butizide/ or exp chlorothiazide/ or exp chlortalidone/ or exp cicletanine/ or exp clopamide/ or exp hydrochlorothiazide/ or exp metolazone/ or exp trichlormethiazide/	26065
2	diuretic\$.ti,ot.	1180
3	(amilorid\$ or triamteren\$ or bendroflumethiazid\$ or benzothiadiazin\$ or butizid\$ or chlorothiazid\$ or chlortalidon\$ or chlorthalidon\$ or cicletanin\$ or clopamid\$ or hydrochlorothiazid\$ or indapamid\$ or mefrusid\$ or metolazon\$ or thiadiazin\$ or thiazid\$ or trichlormethiazid\$ or xipamid\$).ti,ot.	1539
4	or/1-3	26620
5	beta adrenergic receptor blocking agent/ or exp acebutolol/ or exp atenolol/ or exp betaxolol/ or exp bisoprolol/ or exp bupranolol/ or exp carteolol/ or exp carvedilol/ or exp celiprolol/ or exp mepindolol/ or exp metipranolol/ or exp metoprolol/ or exp nadolol/ or exp nebivolol/ or exp oxprenolol/ or exp penbutolol/ or exp pindolol/ or exp propranolol/ or exp talinolol/ or exp timolol/	47834
6	((beta adj (antagonist\$ or block\$)) or ((beta receptor or (beta adj2 adrenergic)) and (antagonist\$ or block\$ or inhibit\$))).ti,ot.	2686
7	(acebutolol\$ or atenolol\$ or betaxolol\$ or bisoprolol\$ or bupranolol\$ or carteolol\$ or carvedilol\$ or celiprolol\$ or mepindolol\$ or metipranolol or metoprolol\$ or nadolol\$ or nebivolol\$ or oxprenolol\$ or penbutolol\$ or pindolol\$ or propranolol\$ or talinolol\$ or timolol\$).ti,ot.	3435
8	or/5-7	48333
9	dipeptidyl carboxypeptidase inhibitor/ or exp benazepril/ or exp benazeprilat/ or exp captopril/ or exp cilazapril/ or exp cilazaprilat/ or exp enalapril/ or exp enalaprilat/ or exp fosinopril/ or exp fosinoprilat/ or exp imidapril/ or exp imidaprilat/ or exp lisinopril/ or exp moexipril/ or exp moexiprilat/ or exp perindopril/ or exp perindoprilat/ or exp quinapril/ or exp quinaprilat/ or exp ramipril/ or exp ramiprilat/ or exp spirapril/ or exp spiraprilat/ or exp trandolapril/ or exp trandolaprilat/	40652
10	((angiotensin and converting enzyme) or ACE or dipeptyl carboxypeptidas\$) and (inhibit\$ or antagonist\$ or block\$).ti,ot.	3997
11	(benazepril\$ or captopril\$ or cilazapril\$ or enalapril\$ or fosinopril\$ or imidapril\$ or lisinopril\$ or moexipril\$ or perindopril\$ or quinapril\$ or ramipril\$ or spirapril\$ or trandolapril\$).ti,ot.	3533
12	or/9-11	40921
13	angiotensin receptor antagonist/ or exp candesartan/ or exp eprosartan/ or	13203

#	Search History	Results
	exp irbesartan/ or exp losartan/ or exp olmesartan/ or exp telmisartan/ or exp valsartan/	
14	((angiotensin II or AT II receptor or angiotensin receptor) and (block\$ or antagonist\$ or inhibit\$)) or sartan\$ or arb\$1).ti,ot.	2502
15	(candesartan\$ or eprosartan\$ or irbesartan\$ or losartan\$ or olmesartan\$ or saralasin\$ or telmisartan\$ or valsartan\$).ti,ot.	2483
16	or/13-15	14113
17	calcium channel blocking agent/ or exp amlodipine/ or exp diltiazem/ or exp felodipine/ or exp gallopamil/ or exp isradipine/ or exp lacidipine/ or exp lercanidipine/ or exp manidipine/ or exp nicardipine/ or exp nifedipine/ or exp nilvadipine/ or exp nisoldipine/ or exp nitrendipine/ or exp verapamil/	41360
18	((calcium adj (antagonist\$ or block\$ or inhibit\$)) or (calcium channel and (block\$ or inhibit\$))).ti,ot.	2300
19	(amlodipin\$ or diltiazem\$ or felodipin\$ or gallopamil\$ or isradipin\$ or lacidipin\$ or lercanidipin\$ or manidipin\$ or nicardipin\$ or nifedipin\$ or nilvadipin\$ or nisoldipin\$ or nitrendipin\$ or verapamil\$).ti,ot.	4937
20	or/17-19	41949
21	or/4,8,12,16,20	110201
22	exp hypertension/ or exp blood pressure/	148364
23	(hypertens\$ or antihypertens\$ or anti hypertens\$).ti,ab,ot.	80320
24	(systolic pressur\$ or diastolic pressur\$ or arterial pressur\$).ti,ab,ot.	18013
25	(blood pressur\$ or bloodpressur\$).ti,ab,ot.	60738
26	or/22-25	175686
27	21 and 26	37342
28	randomized controlled trials/	89850
29	random allocation/	16188
30	cross-over studies/	13216
31	double-blind method/	39965
32	single-blind method/	4831
33	or/28-32	113690
34	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) and (blind\$ or mask\$)).ti,ab,ot.	43329
35	((randomi\$ or cross-over or crossover) and (trial\$ or study or studies or intervention\$ or investigation\$ or experiment\$ or design\$ or method\$ or evaluation\$ or evidenc\$ or data or test\$ or condition\$)).ti,ab,ot.	119303
36	(random\$ and (cross over or crossover or group\$)).ti,ab,ot.	102275
37	(RCT or placebo\$).ti,ab,ot.	51172
38	or/34-37	177761
39	33 or 38	204707
40	exp animal/	68563
41	exp animal experiment/	395729
42	40 or 41	423382
43	exp human/	278740 9
44	42 not 43	381506

#	Search History	Results
45	"conference paper".pt.	303266
46	editorial.pt.	117490
47	note.pt.	125527
48	or/45-47	546283
49	27 and 39	6553
50	49 not 44	6235
51	50 not 48	5608
52	51 and (20042\$ or 20043\$ or 20044\$ or 20045\$ or 2005\$ or 2006\$).ew. use emef	1266
53	51 and ("2004" or "2005" or "2006").yr. use emef	1374
54	52 or 53	1427

### Suche nach RCTs in bibliographischen Datenbanken

Suchdatum: 02.03.2006

Suchmaske: OVID

Datenbanken: Ovid MEDLINE(R) <1996 to February Week 4 2006>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <March 01, 2006>

#	Search History	Results
1	diuretics/ or exp amiloride/ or exp triamterene/ or diuretics, sulfamyl/ or exp chlorthalidone/ or exp clopamide/ or exp indapamide/ or exp mefruside/ or exp metolazone/ or exp xipamide/ or diuretics, thiazide/ or exp bendroflumethiazide/ or exp chlorothiazide/ or exp hydrochlorothiazide/ or exp trichlormethiazide/ or Benzothiadiazines/ or exp Thiadiazines/	8338
2	diuretic\$.ti,ab,ot,kw.	7127
3	(amilorid\$ or triamteren\$ or bendroflumethiazid\$ or benzothiadiazin\$ or butizid\$ or chlorothiazid\$ or chlortalidon\$ or chlorthalidon\$ or cicletanin\$ or clopamid\$ or hydrochlorothiazid\$ or indapamid\$ or mefrusid\$ or metolazon\$ or thiadiazin\$ or thiazid\$ or trichlormethiazid\$ or xipamid\$).ti,ab,ot,kw.	5485
4	or/1-3	14858
5	adrenergic beta-antagonists/ or exp acebutolol/ or exp atenolol/ or exp betaxolol/ or exp bisoprolol/ or exp bupranolol/ or exp carteolol/ or exp celiprolol/ or exp metipranolol/ or exp metoprolol/ or exp nadolol/ or exp oxprenolol/ or exp penbutolol/ or exp pindolol/ or exp propranolol/ or exp timolol/	13483
6	((beta adj (antagonist\$ or block\$)) or ((beta receptor or (beta adj2 adrenergic)) and (antagonist\$ or block\$ or inhibit\$))).ti,ab,ot,kw.	13217
7	(acebutolol\$ or atenolol\$ or betaxolol\$ or bisoprolol\$ or bupranolol\$ or carteolol\$ or carvedilol\$ or celiprolol\$ or mepindolol\$ or metipranolol or metoprolol\$ or nadolol\$ or nebivolol\$ or oxprenolol\$ or penbutolol\$ or pindolol\$ or propranolol\$ or talinolol\$ or timolol\$).ti,ab,ot,kw.	9667

#	Search History	Results
8	or/5-7	23511
9	angiotensin-converting enzyme inhibitors/ or exp captopril/ or exp cilazapril/ or exp enalapril/ or exp enalaprilat/ or exp fosinopril/ or exp lisinopril/ or exp perindopril/ or exp ramipril/	14039
10	((angiotensin and converting enzyme) or ACE or dipeptyl carboxypeptidas\$) and (inhibit\$ or antagonist\$ or block\$)).ti,ab,ot,kw.	13925
11	(benazepril\$ or captopril\$ or cilazapril\$ or enalapril\$ or fosinopril\$ or imidapril\$ or lisinopril\$ or moexipril\$ or perindopril\$ or quinapril\$ or ramipril\$ or spirapril\$ ortrandolapril\$).ti,ab,ot,kw.	7833
12	or/9-11	20446
13	angiotensin ii type 1 receptor blockers/ or exp losartan/ or exp saralasin/	3822
14	((angiotensin II or AT II receptor or angiotensin receptor) and (block\$ or antagonist\$ or inhibit\$)) or sartan\$ or arb\$1).ti,ab,ot,kw.	11013
15	(candesartan\$ or eprosartan\$ or irbesartan\$ or losartan\$ or olmesartan\$ or saralasin\$ or telmisartan\$ or valsartan\$).ti,ab,ot,kw.	5733
16	or/13-15	13196
17	calcium channel blockers/ or exp amlodipine/ or exp diltiazem/ or exp felodipine/ or exp gallopamil/ or exp isradipine/ or exp nicardipine/ or exp nifedipine/ or exp nisoldipine/ or exp nitrendipine/ or exp verapamil/	17989
18	((calcium adj (antagonist\$ or block\$ or inhibit\$)) or (calcium channel and (block\$ or inhibit\$))).ti,ab,ot,kw.	9012
19	(amlodipin\$ or diltiazem\$ or felodipin\$ or gallopamil\$ or isradipin\$ or lacidipin\$ or lercanidipin\$ or manidipin\$ or nicardipin\$ or nifedipin\$ or nilvadipin\$ or nisoldipin\$ or nitrendipin\$ or verapamil\$).ti,ab,ot,kw.	14268
20	or/17-19	25581
21	or/4,8,12,16,20	76791
22	exp hypertension/ or exp blood pressure/	84847
23	(hypertens\$ or antihypertens\$ or anti hypertens\$).ti,ab,ot.	83778
24	(systolic pressur\$ or diastolic pressur\$ or arterial pressur\$).ti,ab,ot.	19156
25	(blood pressur\$ or bloodpressur\$).ti,ab,ot.	62514
26	or/22-25	151911
27	21 and 26	23529
28	randomized controlled trial.pt.	116872
29	randomized controlled trials/	32960
30	random allocation/	19731
31	cross-over studies/	15211
32	double-blind method/	40437
33	single-blind method/	7101
34	or/28-33	176678
35	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) and (blind\$ or mask\$)).ti,ab,ot.	43453
36	((randomi\$ or cross-over or crossover) and (trial\$ or study or studies or intervention\$ or investigation\$ or experiment\$ or design\$ or method\$ or evaluation\$ or evidenc\$ or data or test\$ or condition\$)).ti,ab,ot.	125935
37	(random\$ and (cross over or crossover or group\$)).ti,ab,ot.	111939
38	(RCT or placebo\$).ti,ab,ot.	52168

#	Search History	Results
39	or/35-38	189167
40	34 or 39	249692
41	exp animals/	433921 3
42	exp animal experiments/	1734
43	41 or 42	433931 3
44	exp humans/	345749 6
45	43 not 44	881817
46	addresses.pt.	2549
47	bibliography.pt.	4064
48	biography.pt.	28403
49	"case reports".pt.	421290
50	"clinical conference".pt.	2988
51	comment.pt.	208984
52	congresses.pt.	24774
53	"consensus development conference nih".pt.	215
54	"consensus development conference".pt.	3302
55	dictionary.pt.	114
56	directory.pt.	1806
57	editorial.pt.	109186
58	festschrift.pt.	586
59	"historical article".pt.	60208
60	interview.pt.	7307
61	lectures.pt.	3608
62	"legal cases".pt.	4738
63	legislation.pt.	61
64	"newspaper article".pt.	11128
65	"patient education handout".pt.	1688
66	"periodical index".pt.	159
67	"technical report".pt.	875
68	or/46-67	808286
69	27 and 40	5923
70	69 not 45	5509
71	70 not 68	5351
72	71 and (200406\$ or 200407\$ or 200408\$ or 200409\$ or 20041\$ or 2005\$ or 2006\$).ed. use medf	1048
73	71 and ("2004" or "2005" or "2006").yr. use medf	1055
74	71 and 2006\$.up. use medf	78
75	or/72-74	1123
76	71 and (200406\$ or 200407\$ or 200408\$ or 200409\$ or 20041\$ or 2005\$ or 2006\$).ed. use prem	18
77	71 and ("2004" or "2005" or "2006").yr. use prem	158
78	71 and 2006\$.up. use prem	79

#	Search History	Results
79	or/76-78	175
80	75 or 79	1298

### Suche nach RCTs in bibliographischen Datenbanken

Suchdatum: 02.03.2006

Suchmaske: OVID

Datenbank: Cochrane Central Register of Controlled Trials <1st Quarter 2006>

#	Search History	Results
1	diuretics/ or exp amiloride/ or exp triamterene/ or diuretics, sulfamyl/ or exp chlorthalidone/ or exp clopamide/ or exp indapamide/ or exp mefruside/ or exp metolazone/ or exp xipamide/ or diuretics, thiazide/ or exp bendroflumethiazide/ or exp chlorothiazide/ or exp hydrochlorothiazide/ or exp trichlormethiazide/ or Benzothiadiazines/ or exp Thiadiazines/	3050
2	(amilorid\$ or bendroflumethiazid\$ or benzothiadiazin\$ or butizid\$ or chlorothiazid\$ or chlortalidon\$ or chlorthalidon\$ or cicletanin\$ or clopamid\$ or diuretic\$ or hydrochlorothiazid\$ or indapamid\$ or mefrusid\$ or metolazon\$ or thiadiazin\$ or thiazid\$ or triamteren\$ or trichlormethiazid\$ or xipamid\$).ti,ab,ot,kw.	5499
3	1 or 2	6083
4	adrenergic beta-antagonists/ or exp acebutolol/ or exp atenolol/ or exp betaxolol/ or exp bisoprolol/ or exp bupranolol/ or exp carteolol/ or exp celiprolol/ or exp metipranolol/ or exp metoprolol/ or exp nadolol/ or exp oxprenolol/ or exp penbutolol/ or exp pindolol/ or exp propranolol/ or exp timolol/	7316
5	((beta adj (antagonist\$ or block\$)) or ((beta receptor or (beta adj2 adrenergic)) and (antagonist\$ or block\$ or inhibit\$))).ti,ab,ot,kw.	5800
6	(acebutolol\$ or atenolol\$ or betaxolol\$ or bisoprolol\$ or bupranolol\$ or carteolol\$ or carvedilol\$ or celiprolol\$ or mepindolol\$ or metipranolol or metoprolol\$ or nadolol\$ or nebivolol\$ or oxprenolol\$ or penbutolol\$ or pindolol\$ or propranolol\$ or talinolol\$ or timolol\$).ti,ab,ot,kw.	9699
7	or/4-6	12618
8	angiotensin-converting enzyme inhibitors/ or exp captopril/ or exp cilazapril/ or exp enalapril/ or exp enalaprilat/ or exp fosinopril/ or exp lisinopril/ or exp perindopril/ or exp ramipril/	4120
9	((angiotensin and converting enzyme) or ACE or dipeptyl carboxypeptidas\$) and (inhibit\$ or antagonist\$ or block\$).ti,ab,ot,kw.	3965
10	(benazepril\$ or captopril\$ or cilazapril\$ or enalapril\$ or fosinopril\$ or imidapril\$ or lisinopril\$ or moexipril\$ or perindopril\$ or quinapril\$ or ramipril\$ or spirapril\$ ortrandolapril\$).ti,ab,ot,kw.	5585
11	or/8-10	7080
12	angiotensin ii type 1 receptor blockers/ or exp losartan/ or exp saralasin/	602

#	Search History	Results
13	((angiotensin II or AT II receptor or angiotensin receptor) and (block\$ or antagonist\$ or inhibit\$)) or sartan\$ or arb\$1).ti,ab,ot,kw.	1438
14	(candesartan\$ or eprosartan\$ or irbesartan\$ or losartan\$ or olmesartan\$ or saralasin\$ or telmisartan\$ or valsartan\$).ti,ab,ot,kw.	1404
15	or/12-14	2052
16	calcium channel blockers/ or exp amlodipine/ or exp diltiazem/ or exp felodipine/ or exp gallopamil/ or exp isradipine/ or exp nicardipine/ or exp nifedipine/ or exp nisoldipine/ or exp nitrendipine/ or exp verapamil/	5164
17	((calcium adj (antagonist\$ or block\$ or inhibit\$)) or (calcium channel and (block\$ or inhibit\$))).ti,ab,ot,kw.	3286
18	(amlodipin\$ or diltiazem\$ or felodipin\$ or gallopamil\$ or isradipin\$ or lacidipin\$ or lercanidipin\$ or manidipin\$ or nicardipin\$ or nifedipin\$ or nilvadipin\$ or nisoldipin\$ or nitrendipin\$ or verapamil\$).ti,ab,ot,kw.	7624
19	or/16-18	8965
20	or/3,7,11,15,19	27737
21	exp hypertension/ or exp blood pressure/	21866
22	(hypertens\$ or antihypertens\$ or anti hypertens\$).ti,ab,ot,kw.	18943
23	(systolic pressur\$ or diastolic pressur\$ or arterial pressur\$).ti,ab,ot,kw.	5943
24	(blood pressur\$ or bloodpressur\$).ti,ab,ot,kw.	24444
25	or/21-24	40616
26	20 and 25	15423
27	26 and ("2004" or "2005" or "2006").yr.	597
28	26 and new.uf.	104
29	27 or 28	620

**Nachrecherche nach RCTs in bibliographischen Datenbanken**

Suchdatum: 01.09.2006

Suchmaske: OVID

Datenbank: Embase <1996 to 2006 Week 34>

#	Search History	Results
1	diuretic agent/ or exp indapamide/ or exp mefruside/ or exp xipamide/ or potassium sparing diuretic agent/ or exp amiloride/ or exp triamterene/ or thiazide diuretic agent/ or exp bendroflumethiazide/ or exp butizide/ or exp chlorothiazide/ or exp chlortalidone/ or exp cicletanine/ or exp clopamide/ or exp hydrochlorothiazide/ or exp metolazone/ or exp trichlormethiazide/	28122
2	diuretic\$.ti.ot.	1231
3	(amilorid\$ or triamteren\$ or bendroflumethiazid\$ or benzothiadiazin\$ or butizid\$ or chlorothiazid\$ or chlortalidon\$ or chlorthalidon\$ or cicletanin\$ or clopamid\$ or hydrochlorothiazid\$ or indapamid\$ or mefrusid\$ or metolazon\$ or thiadiazin\$ or thiazid\$ or trichlormethiazid\$ or xipamid\$).ti.ot.	1610
4	or/1-3	28703
5	beta adrenergic receptor blocking agent/ or exp acebutolol/ or exp atenolol/ or exp betaxolol/ or exp bisoprolol/ or exp bupranolol/ or exp carteolol/ or exp carvedilol/ or exp celiprolol/ or exp mepindolol/ or exp metipranolol/ or exp metoprolol/ or exp nadolol/ or exp nebivolol/ or exp oxprenolol/ or exp penbutolol/ or exp pindolol/ or exp propranolol/ or exp talinolol/ or exp timolol/	51626
6	((beta adj (antagonist\$ or block\$)) or ((beta receptor or (beta adj2 adrenergic)) and (antagonist\$ or block\$ or inhibit\$))).ti.ot.	2812
7	(acebutolol\$ or atenolol\$ or betaxolol\$ or bisoprolol\$ or bupranolol\$ or carteolol\$ or carvedilol\$ or celiprolol\$ or mepindolol\$ or metipranolol or metoprolol\$ or nadolol\$ or nebivolol\$ or oxprenolol\$ or penbutolol\$ or pindolol\$ or propranolol\$ or talinolol\$ or timolol\$).ti.ot.	3609
8	or/5-7	52152
9	dipeptidyl carboxypeptidase inhibitor/ or exp benazepril/ or exp benazeprilat/ or exp captopril/ or exp cilazapril/ or exp cilazaprilat/ or exp enalapril/ or exp enalaprilat/ or exp fosinopril/ or exp fosinoprilat/ or exp imidapril/ or exp imidaprilat/ or exp lisinopril/ or exp moexipril/ or exp moexiprilat/ or exp perindopril/ or exp perindoprilat/ or exp quinapril/ or exp quinaprilat/ or exp ramipril/ or exp ramiprilat/ or exp spirapril/ or exp spiraprilat/ or exp trandolapril/ or exp trandolaprilat/	43886
10	((angiotensin and converting enzyme) or ACE or dipeptyl carboxypeptidas\$) and (inhibit\$ or antagonist\$ or block\$).ti.ot.	4193
11	(benazepril\$ or captopril\$ or cilazapril\$ or enalapril\$ or fosinopril\$ or imidapril\$ or lisinopril\$ or moexipril\$ or perindopril\$ or quinapril\$ or ramipril\$ or spirapril\$ or trandolapril\$).ti.ot.	3662
12	or/9-11	44165



#	Search History	Results
13	angiotensin receptor antagonist/ or exp candesartan/ or exp eprosartan/ or exp irbesartan/ or exp losartan/ or exp olmesartan/ or exp telmisartan/ or exp valsartan/	14715
14	((angiotensin II or AT II receptor or angiotensin receptor) and (block\$ or antagonist\$ or inhibit\$)) or sartan\$ or arb\$1).ti,ot.	2587
15	(candesartan\$ or eprosartan\$ or irbesartan\$ or losartan\$ or olmesartan\$ or saralasin\$ or telmisartan\$ or valsartan\$).ti,ot.	2676
16	or/13-15	15597
17	calcium channel blocking agent/ or exp amlodipine/ or exp diltiazem/ or exp felodipine/ or exp gallopamil/ or exp isradipine/ or exp lacidipine/ or exp lercanidipine/ or exp manidipine/ or exp nicardipine/ or exp nifedipine/ or exp nilvadipine/ or exp nisoldipine/ or exp nitrendipine/ or exp verapamil/	44048
18	((calcium adj (antagonist\$ or block\$ or inhibit\$)) or (calcium channel and (block\$ or inhibit\$))).ti,ot.	2339
19	(amlodipin\$ or diltiazem\$ or felodipin\$ or gallopamil\$ or isradipin\$ or lacidipin\$ or lercanidipin\$ or manidipin\$ or nicardipin\$ or nifedipin\$ or nilvadipin\$ or nisoldipin\$ or nitrendipin\$ or verapamil\$).ti,ot.	5116
20	or/17-19	44643
21	or/4,8,12,16,20	117941
22	exp hypertension/ or exp blood pressure/	160748
23	(hypertens\$ or antihypertens\$ or anti hypertens\$).ti,ab,ot.	85729
24	(systolic pressur\$ or diastolic pressur\$ or arterial pressur\$).ti,ab,ot.	18967
25	(blood pressur\$ or bloodpressur\$).ti,ab,ot.	64544
26	or/22-25	189312
27	21 and 26	40139
28	randomized controlled trials/	95324
29	random allocation/	18051
30	cross-over studies/	13833
31	double-blind method/	42075
32	single-blind method/	5122
33	or/28-32	121075
34	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) and (blind\$ or mask\$)).ti,ab,ot.	46046
35	((randomi\$ or cross-over or crossover) and (trial\$ or study or studies or intervention\$ or investigation\$ or experiment\$ or design\$ or method\$ or evaluation\$ or evidenc\$ or data or test\$ or condition\$)).ti,ab,ot.	128485
36	(random\$ and (cross over or crossover or group\$)).ti,ab,ot.	110386
37	(RCT or placebo\$).ti,ab,ot.	54645
38	or/34-37	191383
39	33 or 38	219771
40	exp animal/	74793
41	exp animal experiment/	423279
42	40 or 41	453099
43	exp human/	2986446
44	42 not 43	407739

#	Search History	Results
45	"conference paper".pt.	312807
46	editorial.pt.	127207
47	note.pt.	132815
48	or/45-47	572829
49	27 and 39	6967
50	49 not 44	6618
51	50 not 48	5974
52	51 and 2006\$.ew.	475
53	51 and "2006".yr.	357
54	52 or 53	476

### Nachrecherche nach RCTs in bibliographischen Datenbanken

Suchdatum: 01.09.2006

Suchmaske: OVID

Datenbank: Ovid MEDLINE(R) <1996 to August Week 4 2006>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <August 31, 2006>

#	Search History	Results
1	diuretics/ or exp amiloride/ or exp triamterene/ or diuretics, sulfamyl/ or exp chlorthalidone/ or exp clopamide/ or exp indapamide/ or exp mefruside/ or exp metolazone/ or exp xipamide/ or diuretics, thiazide/ or exp bendroflumethiazide/ or exp chlorothiazide/ or exp hydrochlorothiazide/ or exp trichlormethiazide/ or Benzothiadiazines/ or exp Thiadiazines/	8777
2	diuretic\$.ti,ab,ot,kw.	7573
3	(amilorid\$ or triamteren\$ or bendroflumethiazid\$ or benzothiadiazin\$ or butizid\$ or chlorothiazid\$ or chlortalidon\$ or chlorthalidon\$ or cicletanin\$ or clopamid\$ or hydrochlorothiazid\$ or indapamid\$ or mefrusid\$ or metolazon\$ or thiadiazin\$ or thiazid\$ or trichlormethiazid\$ or xipamid\$).ti,ab,ot,kw.	5787
4	or/1-3	15716
5	adrenergic beta-antagonists/ or exp acebutolol/ or exp atenolol/ or exp betaxolol/ or exp bisoprolol/ or exp bupranolol/ or exp carteolol/ or exp celiprolol/ or exp metipranolol/ or exp metoprolol/ or exp nadolol/ or exp oxprenolol/ or exp penbutolol/ or exp pindolol/ or exp propranolol/ or exp timolol/	14277
6	((beta adj (antagonist\$ or block\$)) or ((beta receptor or (beta adj2 adrenergic)) and (antagonist\$ or block\$ or inhibit\$))).ti,ab,ot,kw.	14010
7	(acebutolol\$ or atenolol\$ or betaxolol\$ or bisoprolol\$ or bupranolol\$ or carteolol\$ or carvedilol\$ or celiprolol\$ or mepindolol\$ or metipranolol or metoprolol\$ or nadolol\$ or nebivolol\$ or oxprenolol\$ or penbutolol\$ or pindolol\$ or propranolol\$ or talinolol\$ or timolol\$).ti,ab,ot,kw.	10155
8	or/5-7	24860

#	Search History	Results
9	angiotensin-converting enzyme inhibitors/ or exp captopril/ or exp cilazapril/ or exp enalapril/ or exp enalaprilat/ or exp fosinopril/ or exp lisinopril/ or exp perindopril/ or exp ramipril/	14831
10	((angiotensin and converting enzyme) or ACE or dipeptyl carboxypeptidas\$) and (inhibit\$ or antagonist\$ or block\$).ti,ab,ot,kw.	14709
11	(benazepril\$ or captopril\$ or cilazapril\$ or enalapril\$ or fosinopril\$ or imidapril\$ or lisinopril\$ or moexipril\$ or perindopril\$ or quinapril\$ or ramipril\$ or spirapril\$ ortrandolapril\$).ti,ab,ot,kw.	8173
12	or/9-11	21615
13	angiotensin ii type 1 receptor blockers/ or exp losartan/ or exp saralasin/	4252
14	((angiotensin II or AT II receptor or angiotensin receptor) and (block\$ or antagonist\$ or inhibit\$)) or sartan\$ or arb\$1).ti,ab,ot,kw.	11726
15	(candesartan\$ or eprosartan\$ or irbesartan\$ or losartan\$ or olmesartan\$ or saralasin\$ or telmisartan\$ or valsartan\$).ti,ab,ot,kw.	6139
16	or/13-15	14145
17	calcium channel blockers/ or exp amlodipine/ or exp diltiazem/ or exp felodipine/ or exp gallopamil/ or exp isradipine/ or exp nicardipine/ or exp nifedipine/ or exp nisoldipine/ or exp nitrendipine/ or exp verapamil/	18726
18	((calcium adj (antagonist\$ or block\$ or inhibit\$)) or (calcium channel and (block\$ or inhibit\$))).ti,ab,ot,kw.	9391
19	(amlodipin\$ or diltiazem\$ or felodipin\$ or gallopamil\$ or isradipin\$ or lacidipin\$ or lercanidipin\$ or manidipin\$ or nicardipin\$ or nifedipin\$ or nilvadipin\$ or nisoldipin\$ or nitrendipin\$ or verapamil\$).ti,ab,ot,kw.	14819
20	or/17-19	26702
21	or/4,8,12,16,20	80905
22	exp hypertension/ or exp blood pressure/	89855
23	(hypertens\$ or antihypertens\$ or anti hypertens\$).ti,ab,ot.	89441
24	(systolic pressur\$ or diastolic pressur\$ or arterial pressur\$).ti,ab,ot.	20101
25	(blood pressur\$ or bloodpressur\$).ti,ab,ot.	66436
26	or/22-25	161580
27	21 and 26	24836
28	randomized controlled trial.pt.	124379
29	randomized controlled trials/	35993
30	random allocation/	20947
31	cross-over studies/	16133
32	double-blind method/	42753
33	single-blind method/	7600
34	or/28-33	188863
35	((singl\$ or doubl\$ or trebl\$ or tripl\$) and (blind\$ or mask\$)).ti,ab,ot.	46115
36	((randomi\$ or cross-over or crossover) and (trial\$ or study or studies or intervention\$ or investigation\$ or experiment\$ or design\$ or method\$ or evaluation\$ or evidenc\$ or data or test\$ or condition\$)).ti,ab,ot.	135968
37	(random\$ and (cross over or crossover or group\$)).ti,ab,ot.	120831
38	(RCT or placebo\$).ti,ab,ot.	55733
39	or/35-38	203872

#	Search History	Results
40	34 or 39	268279
41	exp animals/	4619852
42	exp animal experiments/	1895
43	41 or 42	4619955
44	exp humans/	3685373
45	43 not 44	934582
46	addresses.pt.	2641
47	bibliography.pt.	4198
48	biography.pt.	29939
49	"case reports".pt.	447215
50	"clinical conference".pt.	3160
51	comment.pt.	224209
52	congresses.pt.	26028
53	"consensus development conference nih".pt.	228
54	"consensus development conference".pt.	3496
55	dictionary.pt.	120
56	directory.pt.	1831
57	editorial.pt.	117304
58	festschrift.pt.	603
59	"historical article".pt.	63671
60	interview.pt.	7782
61	lectures.pt.	3787
62	"legal cases".pt.	5031
63	legislation.pt.	68
64	"newspaper article".pt.	11694
65	"patient education handout".pt.	1872
66	"periodical index".pt.	161
67	"technical report".pt.	934
68	or/46-67	860244
69	27 and 40	6254
70	69 not 45	5810
71	70 not 68	5645
72	71 and 2006\$.up,ed. use medf	398
73	71 and "2006".yr. use medf	213
74	or/72-73	398
75	71 and 2006\$.up,ep,ed. use prem	108
76	71 and "2006".yr. use prem	92
77	or/75-76	108
78	74 or 77	506

## Nachrecherche nach RCTs in bibliographischen Datenbanken

Suchdatum: 01.09.2006

Suchmaske: OVID

Datenbank: Cochrane Central Register of Controlled Trials <3rd Quarter 2006>

#	Search History	Results
1	diuretics/ or exp amiloride/ or exp triamterene/ or diuretics, sulfamyl/ or exp chlorthalidone/ or exp clopamide/ or exp indapamide/ or exp mefruside/ or exp metolazone/ or exp xipamide/ or diuretics, thiazide/ or exp bendroflumethiazide/ or exp chlorothiazide/ or exp hydrochlorothiazide/ or exp trichlormethiazide/ or Benzothiadiazines/ or exp Thiadiazines/	3096
2	(amilorid\$ or bendroflumethiazid\$ or benzothiadiazin\$ or butizid\$ or chlorothiazid\$ or chlortalidon\$ or chlorthalidon\$ or cicletanin\$ or clopamid\$ or diuretic\$ or hydrochlorothiazid\$ or indapamid\$ or mefrusid\$ or metolazon\$ or thiadiazin\$ or thiazid\$ or triamteren\$ or trichlormethiazid\$ or xipamid\$).ti,ab,ot,kw.	5420
3	1 or 2	6017
4	adrenergic beta-antagonists/ or exp acebutolol/ or exp atenolol/ or exp betaxolol/ or exp bisoprolol/ or exp bupranolol/ or exp carteolol/ or exp celiprolol/ or exp metipranolol/ or exp metoprolol/ or exp nadolol/ or exp oxprenolol/ or exp penbutolol/ or exp pindolol/ or exp propranolol/ or exp timolol/	7405
5	((beta adj (antagonist\$ or block\$)) or ((beta receptor or (beta adj2 adrenergic)) and (antagonist\$ or block\$ or inhibit\$))).ti,ab,ot,kw.	5687
6	(acebutolol\$ or atenolol\$ or betaxolol\$ or bisoprolol\$ or bupranolol\$ or carteolol\$ or carvedilol\$ or celiprolol\$ or mepindolol\$ or metipranolol\$ or metoprolol\$ or nadolol\$ or nebivolol\$ or oxprenolol\$ or penbutolol\$ or pindolol\$ or propranolol\$ or talinolol\$ or timolol\$).ti,ab,ot,kw.	9658
7	or/4-6	12526
8	angiotensin-converting enzyme inhibitors/ or exp captopril/ or exp cilazapril/ or exp enalapril/ or exp enalaprilat/ or exp fosinopril/ or exp lisinopril/ or exp perindopril/ or exp ramipril/	4219
9	((((angiotensin and converting enzyme) or ACE or dipeptyl carboxypeptidas\$) and (inhibit\$ or antagonist\$ or block\$)).ti,ab,ot,kw.	3951
10	(benazepril\$ or captopril\$ or cilazapril\$ or enalapril\$ or fosinopril\$ or imidapril\$ or lisinopril\$ or moexipril\$ or perindopril\$ or quinapril\$ or ramipril\$ or spirapril\$ or trandolapril\$).ti,ab,ot,kw.	5532
11	or/8-10	7054
12	angiotensin ii type 1 receptor blockers/ or exp losartan/ or exp saralasin/	691
13	((((angiotensin II or AT II receptor or angiotensin receptor) and (block\$ or antagonist\$ or inhibit\$)) or sartan\$ or arb\$1).ti,ab,ot,kw.	1507
14	(candesartan\$ or eprosartan\$ or irbesartan\$ or losartan\$ or olmesartan\$ or saralasin\$ or telmisartan\$ or valsartan\$).ti,ab,ot,kw.	1515
15	or/12-14	2178

#	Search History	Results
16	calcium channel blockers/ or exp amlodipine/ or exp diltiazem/ or exp felodipine/ or exp gallopamil/ or exp isradipine/ or exp nicardipine/ or exp nifedipine/ or exp nisoldipine/ or exp nitrendipine/ or exp verapamil/	5235
17	((calcium adj (antagonist\$ or block\$ or inhibit\$)) or (calcium channel and (block\$ or inhibit\$))).ti,ab,ot,kw.	3214
18	(amlodipin\$ or diltiazem\$ or felodipin\$ or gallopamil\$ or isradipin\$ or lacidipin\$ or lercanidipin\$ or manidipin\$ or nicardipin\$ or nifedipin\$ or nilvadipin\$ or nisoldipin\$ or nitrendipin\$ or verapamil\$).ti,ab,ot,kw.	7587
19	or/16-18	8902
20	or/3,7,11,15,19	27746
21	exp hypertension/ or exp blood pressure/	22417
22	(hypertens\$ or antihypertens\$ or anti hypertens\$).ti,ab,ot,kw.	19037
23	(systolic pressur\$ or diastolic pressur\$ or arterial pressur\$).ti,ab,ot,kw.	5970
24	(blood pressur\$ or bloodpressur\$).ti,ab,ot,kw.	24673
25	or/21-24	41119
26	20 and 25	15455
27	26 and "2006".yr.	50
28	26 and new.uf.	113
29	27 or 28	118

**ANHANG B: LISTE DER IM VOLLTEXT ÜBERPRÜFTEN, ABER  
AUSGESCHLOSSENEN STUDIEN MIT AUSSCHLUSSGRÜNDEN**

**Ausschlussgrund A2: Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation**

1. Andersen S, Bröchner-Mortensen J, Parving HH, Kidney function during and after withdrawal of long-term irbesartan treatment in patients with type 2 diabetes and microalbuminuria. *Diabetes Care* 2003; 26(12): 3296-3302.
2. Arnett DK, Davis BR, Ford CE, Boerwinkle E, Leidencker-Foster C, Miller MB, Black H et al. Pharmacogenetic association of the angiotensin-converting enzyme insertion/deletion polymorphism on blood pressure and cardiovascular risk in relation to antihypertensive treatment: the Genetics of Hypertension-Associated Treatment (GenHAT) study. *Circulation* 2005; 111(25): 3374-3383.
3. Barzilay JI, Davis BR, Bettencourt J, Margolis KL, Goff DC, Jr., Black H, Habib G et al. Cardiovascular outcomes using doxazosin vs. chlorthalidone for the treatment of hypertension in older adults with and without glucose disorders: a report from the ALLHAT study. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2004; 6(3): 116-125.
4. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, Neaton JD, Grimm RH, Jr. et al. Results of the Controlled ONset Verapamil INvestigation of Cardiovascular Endpoints (CONVINCE) trial by geographical region. *J Hypertens* 2005; 23(5): 1099-1106.
5. Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH, Black HR et al. Success and predictors of blood pressure control in diverse North American settings: the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial (ALLHAT). *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2002; 4(6): 393-404.
6. de Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR, Brown MJ, Castaigne A, Mancia G, Rosenthal T et al. Clinical significance of renal function in hypertensive patients at high risk: results from the INSIGHT trial. *Arch Intern Med* 2004; 164(22): 2459-2464.
7. Ekblom T, Linjer E, Hedner T, Lanke J, de Faire U, Wester PO, Dahlöf B et al. Cardiovascular events in elderly patients with isolated systolic hypertension. A subgroup analysis of treatment strategies in STOP-Hypertension-2. *Blood Press* 2004; 13(3): 137-141.
8. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Wachtell K, Dahlöf B, Devereux RB et al. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. *J Hypertens* 2002; 20(9): 1879-1886.
9. Niklason A, Hedner T, Niskanen L, Lanke J, Captopril Prevention Project Study Group. Development of diabetes is retarded by ACE inhibition in hypertensive patients--a subanalysis of the Captopril Prevention Project (CAPPP). *J Hypertens* 2004; 22(3): 645-652.

10. Okin PM, Devereux RB, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S, Dahlöf B. Baseline characteristics in relation to electrocardiographic left ventricular hypertrophy in hypertensive patients: the Losartan intervention for endpoint reduction (LIFE) in hypertension study. *Hypertension* 2000; 36(5): 766-773.
11. Reims HM, Oparil S, Kjeldsen SE, Devereux RB, Julius S, Brady WE, Fyhrquist F et al. Losartan benefits over atenolol in non-smoking hypertensive patients with left ventricular hypertrophy: the LIFE study. *Blood Press* 2004; 13(6): 376-384.
12. Wachtell K, Hornestam B, Lehto M, Slotwiner DJ, Gerds E, Olsen MH, Aurup P et al. Cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive patients with a history of atrial fibrillation: The Losartan Intervention for End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(5): 705-711.
13. Wachtell K, Lehto M, Gerds E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlof B, Ibsen H et al. Angiotensin II receptor blockade reduces new-onset atrial fibrillation and subsequent stroke compared to atenolol: the Losartan Intervention For End Point Reduction in Hypertension (LIFE) study. *J Am Coll Cardiol* 2005; 45(5): 712-719.
14. Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Tang R, Hollweck R, Mancina G, Eckes L et al. Absolute and relative changes in carotid intima-media thickness and atherosclerotic plaques during long-term antihypertensive treatment: further results of the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA). *J Hypertens* 2004; 22(6): 1201-1212.
15. Zineh I, Cooper-DeHoff RM, Wessel TR, Arant CB, Sleight P, Geiser EA, Pepine CJ. Global differences in blood pressure control and clinical outcomes in the INternational VErapamil SR-Trandolapril STudy (INVEST). *Clin Cardiol* 2005; 28(7): 321-328.

**Einschlussgrund E1: Keine Patienten mit dauerhafter Erhöhung der Blutdruckwerte wie unter 3.1. definiert**

1. Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL, Drury PL et al. Cardiovascular outcomes in the Irbesartan Diabetic Nephropathy Trial of patients with type 2 diabetes and overt nephropathy. *Ann Intern Med* 2003; 138(7): 542-549.
2. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB, Ritz E et al. Renoprotective effect of the angiotensin-receptor antagonist irbesartan in patients with nephropathy due to type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2001; 345(12): 851-860.
3. Ruggenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V, Rubis N et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. *N Engl J Med* 2004; 351(19): 1941-1951.
4. Solignac M. Résultats de l'étude VALIANT dans le post-infarctus. *Presse Med* 2004; 33(11): 755-758.
5. Solomon SD, Skali H, Anavekar NS, Bourgoun M, Barvik S, Ghali JK, Warnica JW et al. Changes in ventricular size and function in patients treated with valsartan, captopril, or both after myocardial infarction. *Circulation* 2005; 111(25): 3411-3419.



6. Strippoli GFM, Jonathan CC. Combined treatment with angiotensin-converting enzyme inhibitors and angiotensin-receptor blockers to prevent end-stage kidney disease in patients who do not have diabetes. *Med J Aust* 2004; 181(8): 450-451.

**Einschlussgrund E2: Keine blutdrucksenkende Behandlung mit einem Wirkstoff aus den vordefinierten Wirkstoffgruppen oder unterschiedliches Eskalationsschema in den Vergleichsgruppen wie unter 3.2 definiert**

1. Effect of antihypertensive treatment on stroke recurrence. *JAMA* 1974; 229(4): 409-418.
2. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. *BMJ* 1992; 304(6824): 405-412.
3. Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. *BMJ* 1998; 317(7160): 703-713.
4. Diuretic versus alpha-blocker as first-step antihypertensive therapy: final results from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). *Hypertension* 2003; 42(3): 239-246.
5. Bakris GL, Gaxiola E, Messerli FH, Mancia G, Erdine S, Cooper-DeHoff R, Pepine CJ et al. Clinical outcomes in the diabetes cohort of the INternational VERapamil SR-Trandolapril study. *Hypertension* 2004; 44(5): 637-642.
6. Black HR, Elliott WJ, Neaton JD, Grandits G, Grambsch P, Grimm RH, Jr., Hansson L et al. Baseline Characteristics and Early Blood Pressure Control in the CONVINCE Trial. *Hypertension* 2001; 37(1): 12-18.
7. Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, White WB, Neaton JD et al. Principal results of the Controlled Onset Verapamil Investigation of Cardiovascular End Points (CONVINCE) trial. *JAMA* 2003; 289(16): 2073-2082.
8. Coope J, Warrender TS. Randomised trial of treatment of hypertension in elderly patients in primary care. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1986; 293(6555): 1145-1151.
9. Hansson L, Lindholm LH, Niskanen L, Lanke J, Hedner T, Niklason A, Luomanmaki K et al. 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.
10. Hansson L, Lindholm LH, Ekblom T, Dahlof B, Lanke J, Schersten B, Wester PO et al. 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; 354(9192): 1751-1756.
11. Hansson L. Results of the STOP-Hypertension-2 trial. *Blood Press Suppl* 2000; 2: 17-20.

12. Hansson L, Hedner T, Lund-Johansen P, Kjeldsen SE, Lindholm LH, Syvertsen JO, Lanke J et al. 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.
13. Komulainen S, Rintamaki H, Virokannas H, Keinanen-Kiukaanniemi S. Blood pressure responses to whole-body cold exposure: Effect of metoprolol. *J Hum Hypertens* 2004; 18(12): 905-906.
14. Lindholm LH, Hansson L, Ekblom T, Dahlöf B, Lanke J, Linjer E, Scherstén B et al. Comparison of antihypertensive treatments in preventing cardiovascular events in elderly diabetic patients: results from the Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2. STOP Hypertension-2 Study Group. *J Hypertens* 2000; 18(11): 1671-1675.
15. Matthews DR, Stratton IM, Aldington SJ, Holman RR, Kohner EM. Risks of progression of retinopathy and vision loss related to tight blood pressure control in type 2 diabetes mellitus: UKPDS 69. *Arch Ophthalmol* 2004; 122(11): 1631-1640.
16. Messerli FH. Implications of discontinuation of doxazosin arm of ALLHAT. *Lancet* 2000; 355(9207): 863-864.
17. Nikolaeva IS, Peters VV. Results of the Cardiological Study Invest: A New Word in the Therapy of Patients with Hypertension. *Pharmaceutical Chemistry Journal* 2005; 39(6): 339-340.
18. Niskanen L, Hedner T, Hansson L, Lanke J, Niklason A. Reduced cardiovascular morbidity and mortality in hypertensive diabetic patients on first-line therapy with an ACE inhibitor compared with a diuretic/beta-blocker-based treatment regimen: a subanalysis of the Captopril Prevention Project. *Diabetes Care* 2001; 24(12): 2091-2096.
19. Pepine CJ, Handberg EM, Cooper-DeHoff RM, Marks RG, Kowey P, Messerli FH, Mancina G et al. 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. *JAMA* 2003; 290(21): 2805-2816.
20. Ried LD, Tueth MJ, Handberg E, Kupfer S, Pepine CJ. A Study of Antihypertensive Drugs and Depressive Symptoms (SADD-Sx) in patients treated with a calcium antagonist versus an atenolol hypertension Treatment Strategy in the International Verapamil SR-Trandolapril Study (INVEST). *Psychosom Med* 2005; 67(3): 398-406.
21. Suzuki H, Kanno Y. Effects of candesartan on cardiovascular outcomes in Japanese hypertensive patients. *Hypertens Res* 2005; 28(4): 307-314.
22. Wennberg R, Zimmermann C. The PROGRESS trial three years later: time for a balanced report of effectiveness. *BMJ* 2004; 329(7472): 968-970.

23. Wing LM, Reid CM, Ryan P, Beilin LJ, Brown MA, Jennings GL, Johnston CI et al. A comparison of outcomes with angiotensin-converting-enzyme inhibitors and diuretics for hypertension in the elderly. *N Engl J Med* 2003; 348(7): 583-592.

**Einschlussgrund E3: Keine Angaben zu Zielgrößen, die sich aus den im Abschnitt 3.3 formulierten Therapiezielen ableiten lassen**

1. Paliotti R, Ciulla MM, Hennig M, Tang R, Bond MG, Mancia G, Magrini F et al. Carotid wall composition in hypertensive patients after 4-year treatment with lacidipine or atenolol: an echoreflectivity study. *J Hypertens* 2005; 23(6): 1203-1209.

**Einschlussgrund E4: Keine randomisierte kontrollierte Studie (RCT)**

1. Boulanger J-M, Hill MD. Morbidity and mortality after stroke-Eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention: Principal results of a prospective randomized controlled study (MOSES). *Stroke* 2006; 37(2): 335-336.
2. Mosenkis A, Townsend RR. Treatment of hypertension in the very elderly: morbidity vs. mortality. *J Clin Hypertens* 2005; 7(9): 554-568.

**Einschlussgrund E5: Unter 500 Patienten oder 1000 Patientenjahre pro Untersuchungsgruppe**

1. Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP, Charleston J et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 285(21): 2719-2728.
2. Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, Dumitrascu DL, Gil-Extremera B, Nachev C, Nunes M et al. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. *J Hypertens* 2003; 21(12): 2409-2417.
3. Frishman WH, Ram CVS, McMahon FG, Chrysant SG, Graff A, Kupiec JW, Hsu H. Comparison of amlodipine and benazepril monotherapy to amlodipine plus benazepril in patients with systemic hypertension: a randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *J Clin Pharmacol* 1995; 35(11): 1060-1066.
4. Fujita T, Satomura A, Hidaka M, Ohsawa I, Endo M, Ohi H. Angiotensin-converting enzyme inhibitors improve nephrosis more quickly than calcium antagonists in diabetic patients. *Nephron* 2000; 86(4): 526-528.
5. Grimm RH, Jr., Grandits GA, Prineas RJ, McDonald RH, Lewis CE, Flack JM, Yunis C et al. Long-term effects on sexual function of five antihypertensive drugs and nutritional hygienic treatment in hypertensive men and women. Treatment of Mild Hypertension Study (TOMHS). *Hypertension* 1997; 29(1 Pt 1): 8-14.
6. Logan A. BENEDICT in the treatment of hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2005; 7(2): 121-123.

7. Madkour H, Gadallah M, Riveline B, Plante GE, Massry SG. Indapamide is superior to thiazide in the preservation of renal function in patients with renal insufficiency and systemic hypertension. *Am J Cardiol* 1996; 77(6): 23B-25B.
8. Saniscalchi N, De Nicola A, Misso L, Cerciello T, Carbone L, Molisso A. Treatment and monitoring of obstructive peripheral arterial disease in elderly with systolic hypertension. *Int Angiol* 1993; 12: 76.
9. Sever P, Holzgreve H. Long-term efficacy and tolerability of candesartan cilexetil in patients with mild to moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 1997; 11(Suppl 2): S69-S73.
10. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, Guarisco R, Strollo G, Strollo F. Outcome results of the Fosinopril Versus Amlodipine Cardiovascular Events Randomized Trial (FACET) in patients with hypertension and NIDDM. *Diabetes Care* 1998; 21(4): 597-603.

#### **Einschlussgrund E6: Mindestbeobachtungszeit unter 1 Jahr**

1. Andreadis EA, Tsourous GI, Marakomichelakis GE, Katsanou PM, Fotia ME, Vassilopoulos CV, Diamantopoulos EJ. High-dose monotherapy vs low-dose combination therapy of calcium channel blockers and angiotensin receptor blockers in mild to moderate hypertension. *J Hum Hypertens* 2005; 19(6): 491-496.
2. Kosch M, Barenbrock M, Holland V, Rahn KH, Hausberg M. Einfluß einer Therapie mittels Valsartan vs. Metropol auf die funktionellen Gefäßwandeigenschaften bei Patienten mit arterieller Hypertonie [P261]. *Med Klin* 2004; 99(Abtract-Band): 125-126.
3. Malacco E, Fogari R, Tettamanti F, Magenta M. Twenty-four-hour blood pressure control using once daily treatment with a calcium antagonist or an angiotensin converting enzyme inhibitor. *J Hypertens* 1991; 9(Suppl 6): S372-S373.
4. Rump LC, Ambrosioni E, Burnier M, Horl W, Rabelink AJ. Initial combination therapy with olmesartan/hydrochlorothiazide in moderate-to-severe hypertension. *J Hum Hypertens* 2006; 20(4): 299-301.

### **ANHANG C: LISTE DER GESCREENTEN SYSTEMATISCHEN ÜBERSICHTEN**

1. ACE inhibitors beneficial in diabetics. *SA Fam Pract* 2005; 47(1): 18
2. Atenolol monotherapy increases deaths compared with other antihypertensives. *Evidence-based Healthcare & Public Health* 2005; 9(3): 257-258.
3. 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.
4. Ambrosioni E, Borghi C. Tolerability of nebivolol in head-to-head clinical trials versus other cardioselective beta-blockers in the treatment of hypertension: A meta-analysis. *High Blood Press & Cardiovascular Prevention* 2005; 12(1): 27-35.
5. Andrawes WF, Bussy C, Belmin J. Prevention of cardiovascular events in elderly people. *Drugs Aging* 2005; 22(10): 859-876.
6. Angeli F, Verdecchia P, Reboldi GP, Gattobigio R, Bentivoglio M, Staessen JA, Porcellati C. Meta-Analysis of effectiveness or lack thereof of angiotensin-converting enzyme inhibitors for prevention of heart failure in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol* 2004; 93(2): 240-243.
7. Angeli F, Verdecchia P, Reboldi GP, Gattobigio R, Bentivoglio M, Staessen JA, Porcellati C. Calcium channel blockade to prevent stroke in hypertension: A meta-analysis of 13 studies with 103,793 subjects. *Am J Hypertens* 2004; 17(9): 817-822.
8. Bakris GL, Weir MR, Secic M, Campbell B, Weis-McNulty A. Differential effects of calcium antagonist subclasses on markers of nephropathy progression. *Kidney Int* 2004; 65(6): 1991-2002.
9. Banerjee D, Materson BJ. Blood Press-independent impact of antihypertensive agents on cardiovascular and renal disease. *Curr Hypertens Rep* 2002; 4(6): 445-452.
10. Bath P. Blood Press-lowering for secondary prevention of stroke: ACE inhibition is not the key. *Stroke* 2003; 34(5): 1334-1335.
11. Bell DS. Optimizing treatment of diabetes and cardiovascular disease with combined alpha, beta-blockade. *Curr Med Res Opin* 2005; 21(8): 1191-1200.
12. Bohler S, Pittrow D, Bramlage P, Kirch W. Drug interactions with angiotensin receptor blockers. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4(1): 7-18.
13. Brewster LLM, Kleijnen J, van Montfrans GA. Effect of antihypertensive drugs on mortality, morbidity and Blood Press in blacks. [Cochrane Review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2005; Issue 1. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
14. Brewster LM, van Montfrans GA, Kleijnen J. Systematic review: antihypertensive drug therapy in black patients. *Ann Intern Med* 2004; 141(8): 614-627.

15. Brook RD. Drug selection in hypertension. *ACC Curr J Rev* 2004; 13(12): 21-26.
16. Brousil JA, Burke JM. Olmesartan medoxomil: An angiotensin II-receptor blocker. *Clin Ther* 2003; 25(4): 1041-1055.
17. Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? *Lancet* 2004; 364(9446): 1684-1689.
18. Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD, MacAllister RJ. Effect of inhibitors of the renin-angiotensin system and other antihypertensive drugs on renal outcomes: Systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2005; 366(9502): 2026-2033.
19. Centre for Reviews and Dissemination. Effectiveness of antihypertensive drugs in black people. York: CRD; 2004.
20. Chaudhry SI, Krumholz HM, Foody JM. Systolic hypertension in older persons. *JAMA* 2004; 292(9): 1074-1080.
21. Coyne KS, Davis D, Frech F, Hill MN. Health-related quality of life in patients treated for hypertension: A review of the literature from 1990 to 2000. *Clin Ther* 2001; 24(1): 142-169.
22. De Leeuw PW, Birkenhager WH. The effects of calcium channel blockers on cardiovascular outcomes: A review of randomised controlled trials. *Blood Press* 2002; 11(2): 71-78.
23. Elliott WJ, Bandari A. The role of calcium antagonists in stroke prevention. *J Clin Hypertens* 2005; 7(4 Suppl 1): 5-8.
24. Epstein BJ, Gums JG. Angiotensin receptor blockers versus ACE inhibitors: prevention of death and myocardial infarction in high-risk populations. *Ann Pharmacother* 2005; 39(3): 470-480.
25. Fuchs FD. Common Blood Press treatments lower the risk of major cardiovascular events. *Evidence-Based Healthcare* 2004; 8(3): 153-155.
26. 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.
27. Goderis G, Boland B. Cardiovascular prevention in type 2 diabetic patients: review of efficacious treatments. *Acta Clinica Belgica* 2004; 59(6): 329-339.
28. Grossman E, Messerli FH. Are calcium antagonists beneficial in diabetic patients with hypertension? *Am J Med* 2004; 116(1): 44-49.
29. Izzedine H, Launay-Vacher V, Deybach C, Bourry E, Barrou B, Deray G. Drug-induced diabetes mellitus. *Expert Opin Drug Saf* 2005; 4(6): 1097-1109.

30. Khan NA, McAlister FA, Lewanczuk RZ, Touyz RM, Padwal R, Rabkin SW, Leiter LA et al. The 2005 Canadian hypertension education program recommendations for the management of hypertension: Part II - therapy. *Can J Cardiol* 2005; 21(8): 657-672.
31. Kjeldsen SE, Fossum E, Reims HM, Hoiegggen A. Hypertension treatment and stroke prevention. *Blood Press* 2003; 12(5-6): 264-268.
32. Law M, Wald N, Morris J. Lowering Blood Press to prevent myocardial infarction and stroke: A new preventive strategy. *Health Technol Assess* 2003; 7(31): 94p
33. Levine CB, Fahrback KR, Frame D, Connelly JE, Estok RP, Stone LR, Ludensky V. Effect of amlodipine on systolic Blood Press. *Clin Ther* 2003; 25(1): 35-57.
34. Lindholm LH, Carlberg B, Samuelsson O. Should beta blockers remain first choice in the treatment of primary hypertension? A meta-analysis. *Lancet* 2005; 366(9496): 1545-1553.
35. Lip GYH, Makin AJ. Treatment of hypertension in peripheral arterial disease [Cochrane Review]. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; Issue 2. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
36. Malaysian Health Technology Assessment Unit. Management of moderately elevated Blood Press. Kuala Lumpur: MHTAU; 2003.
37. Mancia G. Prevention and treatment of stroke patients with hypertension. *Clin Ther* 2004; 26(5): 631-648.
38. 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. *J Hypertens* 2005; 23(10): 1777-1781.
39. McAlister FA, Zarnke KB, Campbell NRC, Feldman RD, Levine M, Mahon J, Grover SA et al. The 2001 Canadian recommendations for the management of hypertension: Part two - Therapy. *Can J Cardiol* 2002; 18(6): 625-641.
40. McDonald MA, Simpson SH, Ezekowitz JA, Gyenes G, Tsuyuki RT. Angiotensin receptor blockers and risk of myocardial infarction: Systematic review. *BMJ* 2005; 331(7521): 873.
41. Opie LH, Schall R. Evidence-based evaluation of calcium channel blockers for hypertension: Equality of mortality and cardiovascular risk relative to conventional therapy. *J Am Coll Cardiol* 2002; 39(2): 315-322.
42. Pahor M, Psaty BM, Alderman MH, Applegate WB, Williamson JD. Therapeutic benefits of ACE inhibitors and other antihypertensive drugs in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23(7): 888-892.
43. Park KW. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, AG receptor blockers, and aldosterone receptor antagonists. *Int Anesthesiol Clin* 2005; 43(2): 23-37.

44. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD, Schellenbaum G, Pahor M, Alderman MH, Weiss NS. Health outcomes associated with various antihypertensive therapies used as first-line agents: A network meta-analysis. *JAMA* 2003; 289(19): 2534-2544.
45. Psaty BM, Lumley T, Furberg CD. Meta-analysis of health outcomes of chlorthalidone-based vs nonchlorthalidone-based low-dose diuretic therapies. *JAMA* 2004; 292(1): 43-44.
46. Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. Blood Press reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: A systematic review. *Stroke* 2003; 34(11): 2741-2748.
47. Reznik J, Newton W. Diuretics are first choice for hypertension. *J Fam Pract* 2003; 52(9): 664-667.
48. Ross SD, Akhras KS, Zhang S, Rozinsky M, Nalysnyk L. Discontinuation of antihypertensive drugs due to adverse events: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacotherapy* 2001; 21(8): 940-953.
49. Scheen AJ. Renin-angiotensin system inhibition prevents type 2 diabetes mellitus. Part 1. A meta-analysis of randomised clinical trials. *Diabetes Metab* 2004; 30(6): 487-496.
50. Siebenhofer A, Plank J, Horvath K, Berghold A, Sutton AJ, Sommer R, Pieber TR. Angiotensin receptor blockers as anti-hypertensive treatment for patients with diabetes mellitus: Meta-analysis of controlled double-blind randomized trials. *Diabet Med* 2004; 21(1): 18-25.
51. Staessen JA, Wang J-G, Birkenhager WH. Outcome beyond Blood Press control? *Eur Heart J* 2003; 24(6): 504-514.
52. Strippoli GF, Craig M, Deeks JJ, Schena FP, Craig JC. Effects of angiotensin converting enzyme inhibitors and angiotensin II receptor antagonists on mortality and renal outcomes in diabetic nephropathy: Systematic review. *BMJ* 2004; 329(7470): 828
53. Strippoli GF, Craig M, Schena FP, Craig JC. Antihypertensive agents for primary prevention of diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol* 2005; 16(10): 3081-3091.
54. Strippoli GFM, Craig M, Craig JC. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. [Cochrane Review]. *Chochrane Database Syst Rev* 2005; Issue 4. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
55. Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Moderately elevated Blood Press: A systematic review. Stockholm: SBU; 2004.
56. The ACE Inhibitors in Diabetic Nephropathy Trialist Group. Should all patients with type 1 diabetes mellitus and microalbuminuria receive angiotensin-converting enzyme inhibitors: A meta-analysis of individual patient data. *Ann Intern Med* 2001; 134(5): 370-379.



57. Verdecchia P, Angeli F, Gattobigio R, Reboldi GP. Do angiotensin II receptor blockers increase the risk of myocardial infarction? *Eur Heart J* 2005; 26(22): 2381-2386.
58. Vijan S, Hayward RA. Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: Blood Press goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care. *Ann Intern Med* 2003; 138(7): 593-602.
59. Vuong AD, Annis LG, Suarez EC, Perreault MM. Ramipril for the prevention and treatment of cardiovascular disease. *Ann Pharmacother* 2003; 37(3): 412-419.
60. Weber MA. Cardiovascular Protection with Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitors: More Evidence, but a Question Remains. *Cardiovasc Rev Rep* 2003; 24(11): 592-594.
61. Wright JM, Lee CH, Chambers GK. Systematic review of antihypertensive therapies: Does the evidence assist in choosing a first-line drug. *Can Med Assoc J* 1999; 161(1): 25-32.

**ANHANG D: BEDEUTSAME ABER AUSGESCHLOSSENE STUDIEN MIT AUSSCHLUSSGRUND**

<b>Studiennamen</b>	<b>Ausschlussgrund</b>	<b>Antihypertensive Medikation</b>	<b>Kommentar</b>
ASCOT-BPLA [64]	E2	<p><i>Interventionsgruppe</i></p> <p>1. Kalziumantagonist (Amlodipine 5 mg)</p> <p><u>Eskalation</u></p> <p>2. Amlodipine 10 mg</p> <p>3. Perindopril 4 mg</p> <p>4. Perindopril 8 mg</p> <p>5. Doxazosin 4 mg</p> <p>6. Doxazosin 8 mg</p> <p><i>Kontrollgruppe</i></p> <p>1. Beta-Blocker (Atenolol 50 mg)</p> <p><u>Eskalation</u></p> <p>2. Atenolol 100 mg</p> <p>3. Bendroflumethiazide 1,25 mg</p> <p>4. Bendroflumethiazide 2,5 mg</p> <p>5. Doxazosin 4 mg</p> <p>6. Doxazosin 8 mg</p>	<p>Das Eskalationsschema der antihypertensiven Therapie war zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe unterschiedlich.</p> <p>Aus diesem Grund ist die vorliegende Studie nicht geeignet die Frage nach dem Antihypertensivum der 1. Wahl zu beantworten.</p>
ANBP 2 [62]	E2	<p><i>Interventionsgruppe</i></p> <p>1. ACE-Hemmer (empfohlen Enalapril)</p> <p><u>Eskalation</u></p> <p>2. Beta-Blocker, Kalziumantagonist oder Alpha-Blocker</p> <p>3. eine der Substanzen, die in Stufe 2 nicht verwendet wurden oder ein Diuretikum</p>	<p>Das Diuretikum war auch Bestandteil der antihypertensiven Therapie in der ACE-Hemmergruppe.</p>

Studiennamen	Ausschlussgrund	Antihypertensive Medikation	Kommentar
ANBP 2		<p>4. Substanz, die in Stufe 2 oder 3 nicht verwendet wurde</p> <p><i>Vergleichsgruppe</i></p> <p>1. Diuretikum (empfohlen Hydrochlorothiazid)</p> <p><u>Eskalation</u></p> <p>2. Beta-Blocker, Kalziumantagonist oder Alpha-Blocker</p> <p>3. eine der Substanzen, die in Stufe 2 nicht verwendet wurden</p> <p>4. Substanz, die in Stufe 2 oder 3 nicht verwendet wurde</p>	
CAPPP [61]	E2	<p><i>Interventionsgruppe</i></p> <p>1. ACE Hemmer (Captopril 50 bis 100 mg)</p> <p><u>Eskalation</u></p> <p>2. Captopril 100 bis 200 mg</p> <p>3. Diuretikum</p> <p>4. Kalziumantagonist</p> <p><i>Kontrollgruppe</i></p> <p>1. Beta-Blocker (meist Atenolol 50 bis 100 mg oder Metoprolol 50 bis 100 mg) oder Diuretika (meist Hydrochlorothiazid 25 mg oder Bendrofluazid 2,5 mg)</p> <p><u>Eskalation</u></p> <p>2. ev. Kombination von Beta-Blocker und Diuretikum</p> <p>3. Kalziumantagonisten</p>	<p>1. In der Kontrollgruppe erhielten die Patienten wahlweise einen Beta-Blocker oder ein Diuretikum. Somit war in dieser Behandlungsgruppe die zu prüfende Intervention keine definierte antihypertensiv-medikamentöse Therapiestrategie mit einem Wirkstoff. Innerhalb der Kontrollgruppe erfolgte keine randomisierte Zuordnung zu einem der beiden Wirkstoffvergleiche.</p> <p>2. Das Diuretikum war auch Bestandteil der antihypertensiven Therapie in der ACE-Hemmergruppe. Aus den genannten Gründen ist die vorliegende Studie nicht geeignet die Frage nach dem Antihypertensivum der 1. Wahl zu beantworten.</p>

Studiennamen	Ausschlussgrund	Antihypertensive Medikation	Kommentar
CONVINCE [60]	E2	<p><i>Interventionsgruppe</i></p> <p>1. Kalziumantagonist (Verapamil 180 mg)</p> <p><u>Eskalation</u></p> <p>2. Verapamil 360 mg</p> <p>3. Verapamil 180 mg und Hydrochlorothiazid 12,5 mg</p> <p>4. empfohlen ACE-Hemmer ansonsten alle weiteren Antihypertensiva optional, außer Nonhydropyridine-Kalziumantagonist, Hydrochlorothiazid oder Beta-Blocker</p> <p><i>Kontrollgruppe</i></p> <p>1. Beta-Blocker (Atenolol 50 mg) oder Diuretikum (Hydrochlorothiazid 12,5 mg)</p> <p><u>Eskalation</u></p> <p>2. Atenolol 100 mg oder Hydrochlorothiazid 25 mg</p> <p>3. Hydrochlorothiazid 12,5 mg mit Atenolol 50 mg, wenn Basismedikation Beta-Blocker, oder Atenolol 50 mg mit Hydrochlorothiazid 12,5 mg, wenn Basismedikation Diuretikum</p> <p>4. empfohlen ACE-Hemmer ansonsten alle weiteren Antihypertensiva optional, außer Nonhydropyridine-Kalziumantagonist, Hydrochlorothiazid oder Beta-Blocker</p>	<p>1. In der Kontrollgruppe erhielten die Patienten wahlweise einen Beta-Blocker oder ein Diuretikum. Somit war in dieser Behandlungsgruppe die zu prüfende Intervention keine definierte antihypertensiv-medikamentöse Therapiestrategie mit einem Wirkstoff. Innerhalb der Kontrollgruppe erfolgte keine randomisierte Zuordnung zu einem der beiden Wirkstoffvergleiche.</p> <p>2. Das Diuretikum war auch Bestandteil der antihypertensiven Therapie in der Kalziumantagonistengruppe.</p> <p>Aus den genannten Gründen ist die vorliegende Studie nicht geeignet die Frage nach dem Antihypertensivum der 1. Wahl zu beantworten.</p>
FACET [80]	E5		<p>380 Patienten wurden zwischen 2,5 bis 3,5 Jahre beobachtet. Das ergibt maximal 665 Patientenjahre pro Gruppe und entspricht daher nicht den für den Einschluss in die Bewertung erforderlichen 1000 Patientenjahren pro Behandlungsgruppe.</p>

Studiennamen	Ausschlussgrund	Antihypertensive Medikation	Kommentar
INVEST [81]	E2	<p><i>Interventionsgruppe</i></p> <p>1. Kalziumantagonist (Verapamil 240 mg) und ACE-Hemmer (Trandolapril 2 mg) bei Patienten mit Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz oder Herzinsuffizienz)</p> <p><u>Eskalation</u></p> <p>2. Trandolapril 2 mg</p> <p>3. Verapamil 360 mg und Trandolapril 4 mg</p> <p>4. Hydrochlorothiazid 25 mg</p> <p>5. maximal tolerierte Studienmedikation oder optional ein nicht Studienmedikament</p> <p><i>Kontrollgruppe</i></p> <p>1. Beta-Blocker (Atenolol 50 mg) und ACE-Hemmer (Trandolapril 2 mg) bei Patienten mit Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz oder Herzinsuffizienz</p> <p><u>Eskalation</u></p> <p>2. Hydrochlorothiazid 25 mg</p> <p>3. Atenolol 100 mg und Hydrochlorothiazid 50 mg</p> <p>4. Trandolapril 2 mg</p> <p>5. maximal tolerierte Studienmedikation oder optional ein nicht Studienmedikament</p>	Für den Interventionsgruppenvergleich gab es ein unterschiedliches Eskalationsschema
NORDIL [59]	E2	<p><i>Interventionsgruppe</i></p> <p>1. Kalziumantagonist (Diltiazem 180-360 mg)</p> <p><u>Eskalation</u></p> <p>2. ACE Hemmer</p>	1. In der Kontrollgruppe erhielten die Patienten wahlweise einen Beta-Blocker oder ein Diuretikum. Somit war in dieser Behandlungsgruppe die zu prüfende Intervention keine definierte antihypertensiv-medikamentöse

Studiennamen	Ausschlussgrund	Antihypertensive Medikation	Kommentar
NORDIL		<p>3. Diuretikum oder Alpha-Blocker 4. optionales Antihypertensivum</p> <p><i>Kontrollgruppe</i></p> <p>1. Beta-Blocker oder Thiaziddiuretikum</p> <p><u>Eskalation:</u></p> <p>2. Kombination aus Beta-Blocker und Thiaziddiuretikum 3. ACE-Hemmer oder Alpha-Blocker 4. optionales Antihypertensivum außer Kalziumantagonist</p>	<p>Therapiestrategie mit einem Wirkstoff. Innerhalb der Kontrollgruppe erfolgte keine randomisierte Zuordnung zu einem der beiden Wirkstoffvergleiche.</p> <p>2. Das Eskalationsschema der antihypertensiven Therapie war zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe unterschiedlich.</p> <p>3. Diuretikum und Beta-Blocker waren auch Bestandteil der antihypertensiven Therapie in der Kalziumantagonisten-Gruppe.</p> <p>Aus den genannten Gründen ist die vorliegende Studie nicht geeignet die Frage nach dem Antihypertensivum der 1. Wahl zu beantworten.</p>
STOP-2 [82]	E2	<p><i>Interventionsgruppe 1</i></p> <p>1. ACE-Hemmer (Enalapril 10 mg oder Lisinopril 10 mg)</p> <p><u>Eskalation</u></p> <p>2. Hydrochlorothiazid 12,5 bis 25 mg</p> <p><i>Interventionsgruppe 2</i></p> <p>1. Kalziumantagonisten (Felodipine 2,5 mg oder Isradipine 2,5 mg)</p> <p><u>Eskalation</u></p> <p>2. Beta-Blocker (Atenolol 50 mg, Metoprolol 100 mg oder Pindolol 5 mg)</p> <p><i>Kontrollgruppe</i></p> <p>1. Beta-Blocker (Atenolol 50 mg, Metoprolol 100 mg oder Pindolol 5 mg) und/oder Diuretikum (Hydrochlorothiazid 25 mg mit Amilorid 2,5 mg)</p>	<p>1. In der Kontrollgruppe erhielten die Patienten wahlweise einen Beta-Blocker oder ein Diuretikum. Somit war in dieser Behandlungsgruppe die zu prüfende Intervention keine definierte antihypertensiv-medikamentöse Therapiestrategie mit einem Wirkstoff. Innerhalb der Kontrollgruppe erfolgte keine randomisierte Zuordnung zu einem der beiden Wirkstoffvergleiche.</p> <p>2. Für den Interventionsgruppenvergleich (ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonist) gab es ein unterschiedliches Eskalationsschema.</p> <p>3. Diuretikum und Beta-Blocker waren auch Bestandteil der antihypertensiven Therapie in den beiden Interventionsgruppen.</p> <p>Aus den genannten Gründen ist die vorliegende Studie nicht geeignet die Frage nach dem Antihypertensivum der 1. Wahl zu beantworten.</p>

<b>Studiennamen</b>	<b>Ausschluss- grund</b>	<b>Antihypertensive Medikation</b>	<b>Kommentar</b>
STOP-2		<u>Eskalation:</u> 2. Hydrochlorothiazid 25 mg mit Amilorid 2,5 mg, wenn Beta-Blocker Basismedikation oder Beta- Blocker (Atenolol 50 mg, Metoprolol 100 mg oder Pindolol 5 mg), wenn Diuretikum Basismedikation	

## ANHANG E: DEFINITION „KARDIOVASKULÄRER ENDPUNKT“ IN DER META-ANALYSE

Für die Meta-Analyse zusammengeführter „kardiovaskulärer Endpunkt“ aus den in den Einzelstudien vorhandenen Angaben der nicht tödlichen und tödlichen kardialen, zerebralen und vaskulären Ereignisse ohne Hinzunahme der Gesamtmortalität.

Study	Combined cardiovascular endpoint	Treatment 1	Treatment 2
<b>Diuretika vs. Beta-Blocker</b>			
<b>HAPPHY</b> (Diur vs. BB)	<i>fatal and/or non-fatal CHD:</i> no detailed definition <i>fatal and/or non-fatal stroke:</i> no detailed definitions	<b>157</b> <i>116</i>  <i>41</i>	<b>164</b> <i>132</i>  <i>32</i>
<b>MRC</b> (Diur vs. BB)	<i>All cardiovascular events:</i> no detailed definition	<b>140</b>	<b>146</b>
<b>Diuretika vs. ACE-Hemmer</b>			
<b>ALLHAT (B)</b> (Diur vs. ACE-I)	<i>Combined cardiovascular disease:</i> combined CHD primary outcome CHD fatal MI nonfatal coronary revascularization AP hospitalized stroke AP treated HF fatal, hospitalized or treated peripheral arterial disease	<b>3941</b> <i>3941</i>	<b>2514</b> <i>2514</i>
<b>Diuretika vs. Kalziumantagonisten</b>			
<b>ALLHAT (A)</b> (Diur vs. CCB)	<i>Combined cardiovascular disease:</i> combined CHD primary outcome CHD fatal MI nonfatal coronary revascularization AP hospitalized stroke AP treated HF fatal, hospitalized or treated peripheral arterial disease	<b>3941</b> <i>3941</i>	<b>2432</b> <i>2432</i>



Study	Combined cardiovascular endpoint	Treatment 1	Treatment 2
<b>Diuretika vs. Kalziumantagonisten</b>			
<b>VHAS</b> (Diur vs. CCB)	<i>Cardiovascular deaths</i> cardiac or cerebrovascular <i>Non fatal cardiovascular events:</i> stroke MI TIA AP HF claudication revascularization procedures	<b>43</b> 4  39	<b>42</b> 5  37
<b>NICS-EH</b> (Diur vs. CCB)	<i>Cardiovascular endpoints</i> cardiovascular MI AP HF arrhythmia cerebrovascular cerebral infarction cerebral hemorrhage subarachnoid hemorrhage stroke TIA other vascular retinal hemorrhage arteriosclerosis obliterans aneurysm	<b>18</b>	<b>21</b>
<b>SHELL</b> (Diur vs. CCB)	<i>Primary composite endpoint:</i> stroke fatal and non fatal sudden death MI fatal and non-fatal CHF fatal and non-fatal myocardial revascularization carotid endarterektomy <i>TIA</i>	<b>101</b> 88      13	<b>105</b> 90      15

Study	Combined cardiovascular endpoint	Treatment 1	Treatment 2
<b>Diuretika vs. Kalziumantagonisten</b>			
<b>MIDAS</b> (Diur vs. CCB)	<i>Any vascular events and procedures:</i> Major vascular events and procedures: stroke MI HF AP sudden death other cardiovascular related deaths endarterektomy CABG angioplasty Non major vascular events and procedures: TIA AF premature ventricular contractions femoral/popliteal bypass graft aortic valve replacement palpitations	<b>33</b> 33	<b>54</b> 54
<b>INSIGHT</b> (Diur vs. CCB)	<i>Primary composite endpoint:</i> death from any cardiovascular or cerebrovascular cause non-fatal stroke MI HF <i>AP (new or worsening)</i> <i>TIA</i>	<b>284</b> 182      77 25	<b>282</b> 200      57 25
<b>Diuretika vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>			
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.			
<b>Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer</b>			
<b>UKPDS</b> (BB vs. ACE-I)	<i>MI aggregated</i> MI fatal and non fatal sudden death <i>stroke aggregated</i> <i>amputation or death from peripheral vascular disease aggregated</i> <i>AP</i> <i>HF</i>	<b>100</b> 46   17 3 25 9	<b>119</b> 61   21 5 20 12

Study	Combined cardiovascular endpoint	Treatment 1	Treatment 2
<b>Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer</b>			
<b>AASK</b> (BB vs. ACE-I)	Nicht für Meta-Analyse geeignete, da die Zahlen als "percentage of patients per year" berichtet werden		
<b>Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten</b>			
<b>ELSA</b> (BB vs. CCB)	<i>All (major and minor) cardiovascular events:</i> MI nonfatal stroke nonfatal cardiovascular death HF hospitalization AP atrial fibrillation Claudication	<b>73</b> 73	<b>69</b> 69
<b>Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>			
<b>LIFE</b> (BB vs. AT II A)	<i>Primary composite endpoint:</i> cardiovascular death MI stroke <i>AP hospitalization</i> <i>HF hospitalization</i> <i>Revascularisation</i> <i>Resuscitated cardiac arrest</i>	<b>1179</b> 588   <i>141</i> <i>161</i> <i>284</i> 5	<b>1091</b> 508   <i>160</i> <i>153</i> <i>261</i> 9
<b>ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten</b>			
<b>ALLHAT (C)</b> (ACE-I vs. CCB)	<i>Combined cardiovascular disease:</i> combined CHD primary outcome CHD fatal MI nonfatal coronary revascularization AP hospitalized stroke AP treated HF fatal, hospitalized or treated peripheral arterial disease	<b>2514</b> 2514	<b>2432</b> 2432

Study	Combined cardiovascular endpoint	Treatment 1	Treatment 2
<b>ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten</b>			
<b>ABCD</b> (ACE-I vs. CCB)	<i>death from cardiovascular causes</i>	<b>22</b>	<b>49</b>
	sudden death	5	10
	HF progressive		
	MI fatal		
	arrhythmias fatal		
	cerebrovascular accidents		
	ruptured aortic aneurysm		
	<i>MI non fatal</i>	5	22
	<i>cerebrovascular accident</i>	7	11
	<i>HF hospitalized</i>	5	6
<b>JMIC-B</b> (ACE-I vs. CCB)	<i>Primary composite endpoint:</i>	<b>122</b>	<b>132</b>
	cardiac or sudden death	106	116
	MI		
	AP hospitalization		
	HF hospitalization		
	serious arrhythmia		
	coronary intervention		
	<i>Cerebrovascular accidents:</i>	16	16
	severe neurological deficit		
	TIA		
<b>ACE-Hemmer vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>			
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.			
<b>Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>			
<b>VALUE</b> (CCB vs. AT II A)	<i>Primary composite endpoint:</i>	<b>1070</b>	<b>1132</b>
	sudden cardiac death	789	810
	MI fatal and non fatal		
	death on recent MI (autopsy detected)		
	death during/after coronary revascularisation procedure		
	HF fatal and hospitalization		
	emergency procedures to prevent MI		
	<i>stroke fatal and non fatal</i>	281	322

Study	Combined cardiovascular endpoint	Treatment 1	Treatment 2
<b>Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>			
<b>MOSES</b> (CCB vs. AT II A)	<i>Fatal and nonfatal cardiovascular events:</i> any cardiovascular event event (including MI and new cardiac failure)	<b>235</b> 101	<b>179</b> 77
	<i>Fatal and nonfatal cerebrovascular events:</i> stroke TIA intracerebral hemorrhage	134	102
	ACE-I: ACE inhibitors. AF: Atrial fibrillation. AP: Angina pectoris. AT II A: AT II Antagonist. BB: Beta-Blockers. CABG: coronary arterial bypass graft. CCB: Calcium channel blockers. CHD: coronary heart disease. Diur: Diuretics. HF: Heart failure. MI: Myocardial infarction. TIA: Transient ischemic attack.		

**ANHANG F: SCHWERE KARDIOVASKULÄRE EREIGNISSE**

Studie	p-Wert Medikation	Myokardinfarkt/Patienten <sup>a</sup> (Alle %-Angaben gerundet)			Insult/Patienten <sup>a</sup> (Alle %-Angaben gerundet)			Herzinsuffizienz/ Patienten <sup>a</sup> (Alle %-Angaben gerundet)
		gesamt	tödlich	nicht tödlich	gesamt	tödlich	nicht tödlich	
<b>Diuretika vs. Beta-Blocker</b>								
HAPPY, 1987		p > 0,20	-	p > 0,20	p > 0,20	P = 0,09	p > 0,20	n. s. <sup>c</sup>
	Diuretika <sup>b</sup>	116/3272 (3,5 %)	k. A.	75/3272 (2,3 %)	41/3272 (1,3 %)	10/3272 (0,3 %)	32/3272 (1,0 %)	22/3272 (0,7 %)
	Betablocker <sup>b</sup>	132/3297 (4,0 %)	k. A.	84/3297 (2,5 %)	32/3297 (1,0 %)	3/3297 (0,1 %)	29/3297 (0,9 %)	32/3297 (1 %)
		p > 0,20	-	p > 0,20	p > 0,20	P = 0,09	p > 0,20	n. s. <sup>c</sup>
	Diuretika <sup>b</sup>	9,5/1000 PJ	k. A./1000 PJ	6,1/1000 PJ	3,4/1000 PJ	0,8/1000 PJ	2,6/1000 PJ	1,8/1000 PJ
	Betablocker <sup>b</sup>	10,6/1000 PJ	k. A./1000 PJ	6,8/1000 PJ	2,6/1000 PJ	0,2/1000 PJ	2,3/1000 PJ	2,6/1000 PJ
MRC, 1985		k. A.	-	-	k. A.	k. A.	k. A.	-
	Bendrofluazid	119/4297 (2,8 %)	k. A.	k. A.	18/4297 (0,4 %)	4/4297 (0,1%)	14/4297 (0,3 %)	k. A.
	Propranolol	103/4403 (2,3 %)	k. A.	k. A.	42/4403 (1,0 %)	14/4403 (0,3 %)	28/4403 (0,6 %)	k. A.
		p	-	-	0,002	-	-	-
	Bendrofluazid	5,6./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	0,8/1000 PJ	k. A./1000 PJ <sup>d</sup>	k. A./1000 PJ <sup>d</sup>	k. A./1000 PJ
	Propranolol	4,8./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	1,9/1000 PJ	k. A./1000 PJ <sup>d</sup>	k. A./1000 PJ <sup>d</sup>	k. A./1000 PJ
<b>Diuretika vs. ACE-Hemmer</b>								
ALLHAT, 2002		k. A.	k. A.	-	k. A.	k. A.	-	k. A.
	Chlorthalidon	1362/15255 (9 %) <sup>e</sup>	296/15255 (2 %)	k. A. <sup>f</sup>	675/15255 (4 %)	162/15255 (1 %)	k. A.	870/15255 (6 %)
	Lisinopril	796/9054 (9 %) <sup>e</sup>	157/9054 (2 %)	k. A. <sup>f</sup>	457/9054 (5 %)	121/9054 (1 %)	k. A.	612/9054 (7 %)
		p	n. s. <sup>c</sup>	0,25	-	0,02	0,06	-
	Chlorthalidon	19/1000 PJ <sup>e</sup>	4,0/1000 PJ	k. A. <sup>f</sup>	9,3/1000 PJ	2,3/ 1000 PJ	k. A.	12,8/1000 PJ
	Lisinopril	19/1000 PJ <sup>e</sup>	3,7/1000 PJ	k. A. <sup>f</sup>	10,5/1000 PJ	2,8/1000 PJ	k. A.	14,5/1000 PJ

Vorbericht A05-09: Antihypertensive Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl

Studie	p-Wert Medikation	Myokardinfarkt/Patienten <sup>a</sup> (Alle %-Angaben gerundet)			Insult/Patienten <sup>a</sup> (Alle %-Angaben gerundet)			Herzinsuffizienz/ Patienten <sup>a</sup> (Alle %- Angaben gerundet)
		gesamt	tödlich	nicht tödlich	gesamt	tödlich	nicht tödlich	
<b>Diuretika vs. Kalziumantagonisten</b>								
ALLHAT, 2002	p	k. A.	k. A.	-	k. A.	k. A.	-	k. A.
	Chlorthalidon	1362/15255 (9 %) <sup>c</sup>	296/15255 (2 %)	k. A. <sup>f</sup>	675/15255 (4 %)	162/15255 (1 %)	k. A.	870/15255 (6 %)
	Amlodipin	798/9048 (9 %) <sup>c</sup>	169/9048 (2 %)	k. A. <sup>f</sup>	377/9048 (4 %)	92/9048 (1 %)	k. A.	706/9048 (8 %)
	p	n. s. <sup>c</sup>	0,66	-	0,28	0,71	-	< 0,001
Chlorthalidon	19/1000 PJ <sup>e</sup>	4,0/1000 PJ	k. A. <sup>f</sup>	9,3/1000 PJ	2,3/1000 PJ	k. A.	12,8/1000 PJ	
Amlodipiin	19/1000 PJ <sup>e</sup>	3,8/1000 PJ	k. A. <sup>f</sup>	9,0/1000 PJ	2,3/1000 PJ	k. A.	17/1000 PJ	
VHAS, 1997	p	k. A.	-	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
	Chlorthalidon	9/707 (1,3%)	k. A. <sup>g</sup>	5/707 (0,7 %)	4/707 (0,6 %)	0/707 (0,0 %)	4/707 (0,6 %)	0/707 (0,0 %)
	Verapamil	8./707 (1,1%)	k. A. <sup>g</sup>	5/707 (0,7 %)	k. A./707 <sup>h</sup>	k. A./707 <sup>h</sup>	3/707 (0,4 %)	2/707 (0,3 %)
	p	-	-	-	-	-	-	-
Chlorthalidon	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	
Verapamil	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	
NICS, 1999	p	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
	Trichlormethiazid	2/210 (1,0 %)	0/210 (0,0 %)	2/210 (1,0 %)	5/210 (2,4 %)	0/210 (0,0 %)	5/210 (2,4 %)	3/210 (1,4 %)
	Nicardipin	2/204 (1,0 %)	0/204 (0,0 %)	2/204 (1,0 %)	5 <sup>j</sup> /204 (2,5 %)	1/204 (0,5 %)	4/204 (2,0 %)	0/204 (0,0 %)
	p	-	-	-	-	-	-	-
Trichlormethiazid	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	
Nicardipin	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	
SHELL, 2003	p	k. A.	-	-	k. A.	-	-	k. A.
	Chlorthalidon	14/940 (1,5 %)	k. A.	k. A.	38/940 (4,0 %)	k. A.	k. A.	19/940 (2,0 %)
	Lacidipin	12/942 (1,3 %)	k. A.	k. A.	37/942 (4,0 %)	k. A.	k. A.	23/942 (2,4 %)
	p	0,67	-	-	0,87	-	-	0,56
Chlorthalidon	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	
Lacidipin	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	

Studie	p-Wert Medikation	Myokardinfarkt/Patienten <sup>a</sup> (Alle %-Angaben gerundet)			Insult/Patienten <sup>a</sup> (Alle %-Angaben gerundet)			Herzinsuffizienz/ Patienten <sup>a</sup> (Alle %- Angaben gerundet)
		gesamt	tödlich	nicht tödlich	gesamt	tödlich	nicht tödlich	gesamt
<b>Diuretika vs. Kalziumantagonisten</b>								
MIDAS, 1996		p	-	-	k. A.	-	-	k. A.
	Hydrochlorothiazid	k. A.	k. A.	k. A.	3/441 (0,7 %)	k. A.	k. A.	0/441 (0,0 %)
	Isradipin	5/441 (1,1 %)	k. A.	k. A.	6/442 (1,4 %)	k. A.	k. A.	2 <sup>k</sup> /442 (0,5 %)
		6/442 (1,4 %)						
	p	0,77	-	-	0,32	-	-	0,16
Hydrochlorothiazid	11,3/1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	6,8/1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	0/1000 PJ	
Isradipin	13,5/1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	13,5/1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	4,5/1000 PJ	
INSIGHT, 2000		p	0,02	0,52	k. A.	0,84	0,52	k. A.
	Co-Amilozide <sup>1</sup>	61/3164 (1,9 %)	5/3164 (0,2 %)	56/3164 (1,8 %)	74/3164 (2,3 %)	11/3164 (0,3 %)	63/3164 (2,0 %)	12/3164 (0,4 %)
	Nifedipin	77/3157 (2,4 %)	16/3157 (0,5 %)	61/3157 (1,9 %)	67/3157 (2,1 %)	12/3157 (0,3 %)	55/3157 (1,7 %)	26/3157 (0,8 %)
		-	-	-	-	-	-	-
	Co-Amilozide <sup>1</sup>	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ
	Nifedipin	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ
<b>Diuretika vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>								
Zu diesem Vergleich wurden keine Studien eingeschlossen.								
<b>Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer</b>								
UKPDS-39, 1998		p	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
	Atenolol	46 <sup>m</sup> /358 (13 %)	24/358 (6,7 %)	21/358 (6 %)	17/358 (5 %)	5/358 (1 %)	12/358 (3 %)	9/358 (3 %)
	Captopril	61/400 (15 %)	35/400 (8,8 %)	30/400 (8 %)	21/400 (5 %)	4/400 (1 %)	17/400 (4 %)	12/400 (3 %)
		0,35	0,31	0,35	0,74	0,62	0,51	0,66
	Atenolol	16,9/1000 PJ	8,5/1000 PJ	7,7/1000 PJ	6,1/1000 PJ	1,8/1000 PJ	4,3/1000 PJ	3,2/1000 PJ
	Captopril	20,2/1000 PJ	11,1/1000 PJ	10,0/1000 PJ	6,8/1000 PJ	1,3/1000 PJ	5,6/1000 PJ	3,9/1000 PJ



Studie	p-Wert Medikation	Myokardinfarkt/Patienten <sup>a</sup> (Alle %-Angaben gerundet)			Insult/Patienten <sup>a</sup> (Alle %-Angaben gerundet)			Herzinsuffizienz/ Patienten <sup>a</sup> (Alle %- Angaben gerundet)
		gesamt	tödlich	nicht tödlich	gesamt	tödlich	nicht tödlich	gesamt
<b>Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer</b>								
AASK, 2002	p	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
	Metoprolol	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
	Ramipril	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
	p	-	-	-	-	-	-	-
Metoprolol	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ
Ramipril	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ
<b>Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten</b>								
ELSA, 2002	p	n. s. <sup>c</sup>	-	-	n. s. <sup>c</sup>	-	-	-
	Atenolol	17/1157 (1,5 %)	k. A.	k. A.	14/1157 (1,2 %)	k. A.	k. A.	k. A.
	Lacidipin	18/1177 (1,5 %)	k. A.	k. A.	9/1177 (0,8 %)	k. A.	k. A.	k. A.
	p	n. s. <sup>c</sup>	-	-	n. s. <sup>c</sup>	-	-	-
Atenolol	4,7/1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	3,9/1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ
Lacidipin	5,0/1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	2,5/1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ
<b>Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>								
LIFE, 2002	p	k. A.	-	-	k. A.	-	-	k. A.
	Atenolol	188/4588 (4 %)	k. A.	k. A.	309/4588 (7 %)	k. A.	k. A.	161/4588 (4 %) <sup>n</sup>
	Losartan	198/4605 (4 %)	k. A.	k. A.	232/4605 (5 %)	k. A.	k. A.	153/4605 (3 %) <sup>n</sup>
	p	= 0,491 <sup>o</sup>	-	-	< 0,001 <sup>o</sup>	-	-	0,765 <sup>o</sup>
Atenolol	8,7/1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	14,5/1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	7,5/1000 PJ <sup>n</sup>	
Losartan	9,2/1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	10,8/1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	7,1/1000 PJ <sup>n</sup>	

Vorbericht A05-09: Antihypertensive Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl

Studie	p-Wert Medikation	Myokardinfarkt/Patienten <sup>a</sup> (Alle %-Angaben gerundet)			Insult/Patienten <sup>a</sup> (Alle %-Angaben gerundet)			Herzinsuffizienz/ Patienten <sup>a</sup> (Alle %- Angaben gerundet)
		gesamt	tödlich	nicht tödlich	gesamt	tödlich	nicht tödlich	
<b>ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten</b>								
ALLHAT, 2002	p	k. A.	k. A.	-	k. A.	k. A.	-	k. A.
	Lisinopril	796/9054 (9 %) <sup>c</sup>	157/9054 (2 %)	k. A. <sup>f</sup>	457/9054 (5 %)	121/9054 (1 %)	k. A.	612/9054 (7 %)
	Amlodipin	798/9048 (9 %) <sup>c</sup>	169/9048 (2 %)	k. A. <sup>f</sup>	377/9048 (4 %)	92/9048 (1 %)	k. A.	706/9048 (8 %)
	p	k. A.	k. A.	-	k. A.	k. A.	-	k. A.
	Lisinopril	19/1000 PJ <sup>e</sup>	3,7/1000 PJ	k. A./1000 PJ <sup>f</sup>	10,5/1000 PJ	2,8/1000 PJ	k. A./1000 PJ	14,5/1000 PJ
	Amlodipiin	19/1000 PJ <sup>e</sup>	3,8/1000 PJ	k. A./1000 PJ <sup>f</sup>	9,0/1000 PJ	2,3/1000 PJ	k. A./1000 PJ	17/1000 PJ
ABCD, 1998	p	0,001	k. A.	0,001	n. s. <sup>q</sup>	-	-	n. s. <sup>q</sup>
	Enalapril	5/235 (2 %)	0 <sup>p</sup> /235(0 %)	5/235 (2 %)	7/235 (3 %) <sup>r</sup>	k. A.	k. A.	5/235 (2 %)
	Nisoldipin	25/235 (11 %)	3 <sup>p</sup> /235 (1 %)	22/235 (9 %)	11/235 (5 %) <sup>r</sup>	k. A.	k. A.	6/235 (3 %)
	p	-	-	-	-	-	-	-
	Enalapril	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ
	Nisoldipin	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ
JMIC-B, 2004	p	-	-	-	-	-	-	-
	ACE-Hemmer <sup>s</sup>	13/822 (2 %)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
	Nifedipin	16/828 (2 %)	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
	p	0,47	-	-	-	-	-	-
	ACE-Hemmer <sup>s</sup>	7,3/1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ
	Nifedipin	8,4/1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ
<b>ACE-Hemmer vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>								
Zu diesem Vergleich wurden keine Studien eingeschlossen								

Studie	p-Wert Medikation	Myokardinfarkt/Patienten <sup>a</sup> (Alle %-Angaben gerundet)			Insult/Patienten <sup>a</sup> (Alle %-Angaben gerundet)			Herzinsuffizienz/ Patienten <sup>a</sup> (Alle %- Angaben gerundet)
		gesamt	tödlich	nicht tödlich	gesamt	tödlich	nicht tödlich	
<b>Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>								
VALUE, 2004	p	k. A.	-	-	k. A.	-	-	k. A.
	Amlodipin	313/7596 (4,1 %)	k. A.	k. A.	281/7596 (3,7 %)	k. A.	k. A.	400/7596 (5,3 %)
	Valsartan	369/7649 (4,8 %)	k. A.	k. A.	322/7649 (4,2 %)	k. A.	k. A.	354/7649 (4,6 %)
	p	p = 0,02	-	-	p = 0,08	-	-	p = 0,12
Amlodipin	9,6/1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	8,7/1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	12,4/1000 PJ	
Valsartan	11,4/1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	10,0/1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	11,0/1000 PJ	
MOSES, 2005	p	-	-	-	k. A.	-	-	k. A.
	Nitrendipin	k. A.	k. A.	k. A.	39 <sup>l</sup> /671 <sup>t</sup> (5,8 %)	k. A.	k. A.	46 <sup>l</sup> /671 <sup>t</sup> (6,9 %)
	Eprosartan	k. A.	k. A.	k. A.	31 <sup>l</sup> /681 <sup>t</sup> (4,6 %)	k. A.	k. A.	30 <sup>l</sup> /681 <sup>t</sup> (4,4 %)
	p	-	-	-	-	-	-	-
Nitrendipin	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	
Eprosartan	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	
<p>a: Erstereignisse, wenn nicht anders angegeben.                      b: Diuretika waren Bendroflumethiazid oder Hydrochlorothiazid, Betablocker waren Atenolol, Metoprolol oder Propranolol.                      c: Keine p-Wertangabe, jedoch deskriptive Beschreibung im Text, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vorhanden war.                      d: Angaben finden sich für beide Geschlechter getrennt.                      e: Angaben finden sich zu nicht tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem koronarem Herztod                      f: Der Anteil der nicht tödlichen Myokardinfarkte am primären Endpunkt betrug 64 bis 66 %.                      g: 4 kardiale Todesfälle in der Chlorthalidongruppe und 3 kardiale Todesfälle in der Verapamilgruppe.                      h: 2 zerebrovaskuläre Todesfälle in der Verapamilgruppe.                      j: Summe aus „cerebral infarction (n = 4)“ und „stroke (n = 1)“, wobei lt. Information aus Autorenanfrage für den einen Patienten mit "Stroke" nicht definiert werden konnte, ob es sich um einen Infarkt oder eine Blutung handelte.                      k: Es wurden auch wiederholt aufgetretene Ereignisse berücksichtigt.                      l: Kombinationspräparat aus Hydrochlorothiazid und Amilorid.                      m: Tödliche und nicht tödliche Myokardinfarkte und plötzlicher Herztod.                      n: Herzinsuffizienz mit Notwendigkeit einer stationären Aufnahme.</p>								

o: Adjustiert für Ausmaß der linksventrikulären Hypertrophie und Framingham Risk Score.  
p: Errechneter Wert aus den Angaben in Tabelle 3 [41].  
q: Keine Angaben zum p-Wert. Aus den Angaben zum Konfidenzintervall ergibt sich jedoch ein nicht signifikanter Unterschied.  
r: Zerebrovaskuläre Ereignisse.  
s: Enalapril, Imidapril, Lisinopril  
t: Bezogen auf die Intention-to-treat Population.

k. A.: Keine Angabe. PJ: Patientenjahre. n. s.: Nicht signifikant.

**ANHANG G: EREIGNISSE, WEITERE PATIENTENRELEVANTE  
THERAPIEZIELE**

Studie	patientenrelevante Therapieziele	p-Wert Medikation	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate in Patientenjahren
<b>Diuretika vs. Beta-Blocker</b>				
HAPPHY, 1987	tödliche koronare Ereignisse: (primärer Endpunkt):	p	p > 0,20	p > 0,20
		Diuretika <sup>a</sup>	50/3272 (1,5 %)	4,1/1000 PJ
		Betablocker <sup>a</sup>	54/3297 (1,6 %)	4,4/1000 PJ
	tödliche und nicht tödliche koronare Ereignisse <sup>b</sup> : (primärer Endpunkt):	p	p > 0,20	p > 0,20
		Diuretika <sup>a</sup>	116/3272 (3,5 %)	9,5/1000 PJ
		Betablocker <sup>a</sup>	132/3297 (4,0 %)	10,6/1000 PJ
	andere Todesursachen:	p	p > 0,20	p > 0,20
		Diuretika <sup>a</sup>	41/3272 (1,3 %)	3,4/1000 PJ
		Betablocker <sup>a</sup>	39/3297 (1,2 %)	3,1/1000 PJ
	Patienten mit einem Endpunkt <sup>c</sup> :	p	p > 0,20	p > 0,20
		Diuretika <sup>a</sup>	192/3272 (5,9 %)	15,7/1000 PJ
		Betablocker <sup>a</sup>	197/3297 (6,0 %)	15,9/1000 PJ
Gesamtzahl der Endpunkte <sup>c</sup> :	p	p > 0,20	-	
	Diuretika <sup>a</sup>	224/3272 (6,8 %)	k. A./1000 PJ	
	Betablocker <sup>a</sup>	225/3297 (6,8 %)	k. A./1000 PJ.	

Studie	patientenrelevante Therapieziele	p-Wert Medikation	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate in Patientenjahren
MRC, 1985	alle koronaren Ereignisse:	p	k. A.	p = 0,24
		Bendrofluazid	119/4297 (2,8 %)	5,6/1000 PJ
		Propranolol	103/4403 (2,3 %)	4,8/1000 PJ
	tödliche koronare Ereignisse:	p	k. A.	-
		Bendrofluazid	59/4297 (1,4 %)	k. A./1000 PJ <sup>d</sup>
		Propranolol	47/4403 (1,1 %)	k. A./1000 PJ <sup>d</sup>
	nicht tödliche koronare Ereignisse:	p	k. A.	-
		Bendrofluazid	60/4297 (1,4 %)	k. A./1000 PJ <sup>d</sup>
		Propranolol	56/4403 (1,3 %)	k. A./1000 PJ <sup>d</sup>
	alle kardiovaskulären Ereignisse:	p	k. A.	p = 0,76
		Bendrofluazid	140/4297 (3,3 %)	6,6/1000 PJ
		Propranolol	146/4403 (3,3 %)	6,7/1000 PJ
tödliche kardiovaskuläre Ereignisse:	p	k. A.	-	
	Bendrofluazid	69/4297 (1,6 %)	k. A./1000 PJ <sup>d</sup>	
	Propranolol	65/4403 (1,5 %)	k. A./1000 PJ <sup>d</sup>	
tödliche nicht kardiovaskuläre Ereignisse:	p	k. A.	-	
	Bendrofluazid	59/4297 (1,4 %)	k. A./1000 PJ <sup>d</sup>	
	Propranolol	55/4403 (1,3 %)	k. A./1000 PJ <sup>d</sup>	
<b>Diuretika vs. ACE-Hemmer</b>				
ALLHAT, 2002	tödliche KHK und nicht tödliche MI (primärer Endpunkt):	p	k. A.	0,81
		Chlorthalidon	1362/15255 (9 %)	19,2/1000 PJ
		Lisinopril	796/9054 (9 %)	19,0/1000 PJ
	kombinierter Endpunkt aus koronaren Ereignissen <sup>e</sup> :	p	k. A.	0,18
		Chlorthalidon	2451/15255 (16 %)	33,2/1000 PJ
		Lisinopril	1505/9054 (17 %)	34,7/1000 PJ
	kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulären Erkrankungen <sup>f</sup> :	p	k. A.	< 0,001
		Chlorthalidon	3941/15255 (26 %)	51,5/1000 PJ
		Lisinopril	2514/9054 (28 %)	55,5/1000 PJ
	tödliche Herzinsuffizienz:	p	k. A.	0,98
		Chlorthalidon	114/15255 (1 %)	2,8/1000 PJ
		Lisinopril	68/9054 (1 %)	3,0/1000 PJ
Herzinsuffizienz (stationär/tödlich):	p	k. A.	0,11	
	Chlorthalidon	724/15255 (5 %)	10,8/1000 PJ	
	Lisinopril	471/9054 (5 %)	11,5/1000 PJ	

Studie	patientenrelevante Therapieziele	p-Wert Medikation	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate in Patientenjahren
	Angina pectoris (stationär oder behandelt):	p	k. A.	0,01
		Chlorthalidon	1567/15255 (10 %)	20,2/1000 PJ
		Lisinopril	1019/9054 (11 %)	22,7/1000 PJ
	Angina pectoris (stationär):	p	k. A.	0,06
		Chlorthalidon	1078/15255 (7 %)	14,3/1000 PJ
		Lisinopril	693/9054 (8 %)	16,0/1000 PJ
	koronare Revaskularisation:	p	k. A.	0,05
		Chlorthalidon	1113/15255 (7 %)	15,3/1000 PJ
		Lisinopril	718/9054 (8 %)	17,0/1000 PJ
	periphere arterielle Verschlusskrankheit (stationär oder behandelt):	p	k. A.	0,63
		Chlorthalidon	510/15255 (3 %)	6,8/1000 PJ
		Lisinopril	311/9054 (3 %)	7,8/1000 PJ
	terminales Nierenversagen:	p	k. A.	0,38
		Chlorthalidon	193/15255 (1 %)	3,0/1000 PJ
		Lisinopril	126/9054 (1 %)	3,3/1000 PJ
	Karzinome:	p	k. A.	0,67
		Chlorthalidon	1170/15255 (8 %)	16,2/1000 PJ
		Lisinopril	703/9054 (8 %)	16,5/1000 PJ
<b>Diuretika vs. Kalziumantagonisten</b>				
ALLHAT, 2002	tödliche KHK und nicht tödliche MI (primärer Endpunkt):	p	k. A.	0,65
		Chlorthalidon	1362/15255 (9 %)	19,2/1000 PJ
		Amlodipin	798/9048 (9 %)	18,8/1000 PJ
	kombinierter Endpunkt aus koronaren Ereignissen <sup>e</sup> :	p	k. A.	0,97
		Chlorthalidon	2451/15255 (16 %)	33,2/1000 PJ
		Amlodipin	1466/9048 (16 %)	33,2/1000 PJ
	kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulären Erkrankungen <sup>f</sup> :	p	k. A.	0,12
		Chlorthalidon	3941/15255 (26 %)	51,5/1000 PJ
		Amlodipin	2432/9048 (27 %)	53,3/1000 PJ
	tödliche Herzinsuffizienz:	p	k. A.	0,17
	Chlorthalidon	114/15255 (1 %)	1,7/1000 PJ	
	Amlodipin	83/9048 (1 %)	2,3/1000 PJ	
Herzinsuffizienz (stationär/tödlich):	p	k. A.	< 0,01	
	Chlorthalidon	724/15255 (5 %)	10,8/1000 PJ	
	Amlodipin	578/9048 (6 %)	14,0/1000 PJ	

Studie	patientenrelevante Therapieziele	p-Wert Medikation	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate in Patientenjahren
VHAS, 1997	Angina pectoris (stationär oder behandelt):	p	k. A.	0,67
		Chlorthalidon	1567/15255 (10 %)	20,2/1000 PJ
		Amlodipin	950/9048 (10 %)	21,0/1000 PJ
	Angina pectoris (stationär):	p	k. A.	0,68
		Chlorthalidon	1078/15255 (7 %)	14,3/1000 PJ
		Amlodipin	630/9048 (7 %)	14,0/1000 PJ
	koronare Revaskularisation:	p	k. A.	0,06
		Chlorthalidon	1113/15255 (7 %)	15,3/1000 PJ
		Amlodipin	725/9048 (8 %)	16,7/1000 PJ
	periphere arterielle Verschlusskrankheit (stationär oder behandelt):	p	k. A.	0,06
		Chlorthalidon	510/15255 (3 %)	6,8/1000 PJ
		Amlodipin	265/9048 (3 %)	6,2/1000 PJ
	terminales Nierenversagen:	p	k. A.	0,33
		Chlorthalidon	193/15255 (1 %)	3,0/1000 PJ
		Amlodipin	129/9048 (1 %)	3,5/1000 PJ
	Karzinome:	p	k. A.	0,77
		Chlorthalidon	1170/15255 (8 %)	16,2/1000 PJ
		Amlodipin	707/9048 (8 %)	16,7/1000 PJ
kardiovaskulärer Tod:	p	k. A.	-	
	Chlorthalidon	4/707 (0,6 %)	k. A./1000 PJ	
	Verapamil	5/707 (0,7 %)	k. A./1000 PJ	
zerebrovaskulärer Tod:	p	k. A.	-	
	Chlorthalidon	0/707 (0,0 %)	k. A./1000 PJ	
	Verapamil	2/707 (0,3 %)	k. A./1000 PJ	
Angina:	p	k. A.	-	
	Chlorthalidon	16/707 (2,3 %)	k. A./1000 PJ	
	Verapamil	11/707 (1,6 %)	k. A./1000 PJ	
TIA:	p	k. A.	-	
	Chlorthalidon	7/707 (1,0 %)	k. A./1000 PJ	
	Verapamil	7/707 (1,0 %)	k. A./1000 PJ	
Claudicatio:	p	k. A.	-	
	Chlorthalidon	4/707 (0,6 %)	k. A./1000 PJ	
	Verapamil	5/707 (0,7 %)	k. A./1000 PJ	



Studie	patientenrelevante Therapieziele	p-Wert Medikation	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate in Patientenjahren
	Revaskularisationen:		k. A.	-
		p	3/707 (0,4 %)	k. A./1000 PJ
		Chlorthalidon	4/707 (0,6 %)	k. A./1000 PJ
		Verapamil		
NICS-EH, 1999	alle kardiovaskulären Ereignisse <sup>g</sup> :		k. A.	p = 0,932
		p	18/210 (8,6 %)	26,8/1000 PJ
		Trichlormethiazid	21/204 (10,3 %)	27,8/1000 PJ
		Nicardipin		
	kardiale Ereignisse <sup>h</sup> :		k. A.	-
		p	9/210 (4,3 %)	k. A./1000 PJ
		Trichlormethiazid	6/204 (2,9 %)	k. A./1000 PJ
		Nicardipin		
	Angina pectoris:		k. A.	-
		p	2/210 (1,0 %)	k. A./1000 PJ
		Trichlormethiazid	2/204 (1,0 %)	k. A./1000 PJ
		Nicardipin		
	Arrhythmien:		k. A.	-
		p	2/210 (1,0 %)	k. A./1000 PJ
		Trichlormethiazid	2/204 (1,0 %)	k. A./1000 PJ
		Nicardipin		
	zerebrale Ereignisse <sup>i</sup> :		k. A.	-
		p	8/210 (3,8 %)	k. A./1000 PJ
		Trichlormethiazid	12/204 (5,9 %)	k. A./1000 PJ
		Nicardipin		
zerebraler Infarkt:		k. A.	-	
	p	5/210 (2,4 %)	k. A./1000 PJ	
	Trichlormethiazid	4/204 (2,0 %)	k. A./1000 PJ	
	Nicardipin			
zerebrale Blutung:		k. A.	-	
	p	3/210 (1,4 %)	k. A./1000 PJ	
	Trichlormethiazid	1/204 (0,5 %)	k. A./1000 PJ	
	Nicardipin			
Subarachnoidalblutung:		k. A.	-	
	p	0/210 (0,0 %)	k. A./1000 PJ	
	Trichlormethiazid	2/204 (1,0 %)	k. A./1000 PJ	
	Nicardipin			
weitere vaskuläre Ereignisse <sup>k</sup> :		k. A.	-	
	p	1/210 (0,5 %)	k. A./1000 PJ	
	Trichlormethiazid	3/204 (1,5 %)	k. A./1000 PJ	
	Nicardipin			
Retinalblutung:		k. A.	-	
	p	0/210 (0,0 %)	k. A./1000 PJ	
	Trichlormethiazid	2/204 (1,0 %)	k. A./1000 PJ	
	Nicardipin			

Studie	patientenrelevante Therapieziele	p-Wert Medikation	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate in Patientenjahren
	obliterierende Arteriosklerose:	p	k. A.	-
		Trichlormethiazid	0/210 (0,0 %)	k. A./1000 PJ
		Nicardipin	1/204 (0,5 %)	k. A./1000 PJ
	Aneurysma:	p	k. A.	-
		Trichlormethiazid	1/210 (0,5 %)	k. A./1000 PJ
		Nicardipin	0/204 (0,0 %)	k. A./1000 PJ
	maligne Erkrankung:	p	k. A.	-
		Trichlormethiazid	5/210 (2,4 %)	k. A./1000 PJ
		Nicardipin	5/204 (2,5 %)	k. A./1000 PJ
	Inzidenz eines neu manifestierten Diabetes mellitus:	p	k. A.	-
		Trichlormethiazid	4/210 (1,9 %)	k. A./1000 PJ
		Nicardipin	0/204 (0,0 %)	k. A./1000 PJ
Demenz/Depression:	p	k. A.	-	
	Trichlormethiazid	1/210 (0,5 %)	k. A./1000 PJ	
	Nicardipin	4/204 (2,0 %)	k. A./1000 PJ	
COPD:	p	k. A.	-	
	Trichlormethiazid	1/210 (0,5 %)	k. A./1000 PJ	
	Nicardipin	1/204 (0,5 %)	k. A./1000 PJ	
SHELL, 2003	aggregierter primärer Endpunkt <sup>1</sup> :	p	k. A.	p = 0,94 <sup>m</sup>
		Chlorthalidon	88/940 (9,4 %)	k. A./1000 PJ
		Lacidipin	90/942 (9,6 %)	k. A./1000 PJ
	plötzlicher Tod:	p	k. A.	p = 0,6 <sup>m</sup>
		Chlorthalidon	13/940 (1,4 %)	k. A./1000 PJ
		Lacidipin	16/942 (1,7 %)	k. A./1000 PJ
	Revaskularisation:	p	k. A.	p = 0,41 <sup>m</sup>
		Chlorthalidon	4/940 (0,4 %)	k. A./1000 PJ
		Lacidipin	2/942 (0,2 %)	k. A./1000 PJ
	TIA:	p	k. A.	p = 0,72 <sup>m</sup>
		Chlorthalidon	13/940 (1,4 %)	k. A./1000 PJ
		Lacidipin	15/942 (1,6 %)	k. A./1000 PJ
MIDAS, 1996	Pat. mit mind. einem Ereignis:	p	k. A.	p = 0,98 <sup>m</sup>
		Hydrochlorothiazid	120/441 (27,2 %)	270/1000 PJ
		Isradipin	120/442 (27,1 %)	270/1000 PJ

Studie	patientenrelevante Therapieziele	p-Wert Medikation	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate in Patientenjahren
	Pat. mit mind. einem/r vaskulären Ereignis/Intervention:		k. A.	p = 0,02
		p	33/441 (7,5 %)	74,8/1000 PJ
		Hydrochlorothiazid	54/442 (12,2 %)	122,1/1000 PJ
		Isradipin		
	Pat. mit mind. einem/r schweren vaskulären Ereignis/Intervent.:		k. A.	p = 0,1
		p	19/441 (4,3 %)	43,1/1000 PJ
		Hydrochlorothiazid	30/442 (6,8 %)	67,8/1000 PJ
		Isradipin		
	Pat. mit mind. einer schweren vaskulären Intervention:		k. A.	p = 0,8
		p	10/441 (2,3 %)	22,7/1000 PJ
		Hydrochlorothiazid	11/442 (2,5 %)	24,8/1000 PJ
		Isradipin		
	Endarteriektomie (rekurrierend):		k. A.	p = 0,32
		p	3/441 (0,7 %)	6,8/1000 PJ
		Hydrochlorothiazid	1/442 (0,2 %)	2,2/1000 PJ
		Isradipin		
	CABG (rekurrierend):		k. A.	p = 0,97
		p	6/441 (1,4 %)	13,5/1000 PJ
		Hydrochlorothiazid	6/442 (1,4 %)	13,5/1000 PJ
		Isradipin		
	Koronarangioplastie (rekurrierend):		k. A.	p = 0,1
		p	1/441 (0,2 %)	2,2/1000 PJ
		Hydrochlorothiazid	5/442 (1,1 %)	11,3/1000 PJ
		Isradipin		
	Patienten mit mindestens einem schweren vaskulären Ereignis:		k. A.	p = 0,07
		p	14/441 (3,2 %)	31,7/1000 PJ
		Hydrochlorothiazid	25/442 (5,7 %)	56,5/1000 PJ
		Isradipin		
	plötzlicher Tod:		k. A.	p > 0,99
		p	2/441 (0,5 %)	4,5/1000 PJ
		Hydrochlorothiazid	2/442 (0,5 %)	4,5/1000 PJ
		Isradipin		
	dokumentierte Angina pectoris (rekurrierend):		k. A.	p = 0,03
		p	3/441 (0,7 %)	6,8/1000 PJ
		Hydrochlorothiazid	11/442 (2,5 %)	24,8/1000 PJ
		Isradipin		
	Tod durch andere kardiovaskuläre Erkrankungen:		k. A.	p > 0,99
		p	1/441 (0,2 %)	2,2/1000 PJ
		Hydrochlorothiazid	1/442 (0,2 %)	2,2/1000 PJ
		Isradipin		

Studie	patientenrelevante Therapieziele	p-Wert Medikation	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate in Patientenjahren
	Pat. mit mind. einem nicht-schweren vaskulären Ereignis/Intervent:			
		p	k. A.	p = 0,02
		Hydrochlorothiazid	23/441 (5,2 %)	52,2/1000 PJ
		Isradipin	40/442 (9,0 %)	90,5/1000 PJ
	Pat. mit mind. einem zerebrovaskulären nicht-schweren Ereignis/Intervention:			
		p	k. A.	p = 0,31
		Hydrochlorothiazid	6/441 (1,4 %)	13,7/1000 PJ
		Isradipin	10/442 (2,3 %)	22,6/1000 PJ
	Pat. mit mind. einem kardiovaskulären nicht-schweren Ereignis/Intervention:			
		p	k. A.	p = 0,06
		Hydrochlorothiazid	18/441 (4,1 %)	40,8/1000 PJ
		Isradipin	31/442 (7,0 %)	70,1/1000 PJ
	Pat. mit mind. einem nicht-vaskulären Ereignis/Intervent.:			
		p	k. A.	p = 0,42
		Hydrochlorothiazid	86/441 (19,5 %)	195/1000 PJ
		Isradipin	77/442 (17,4 %)	174/1000 PJ
	Pat. mit mind. einem nicht-vaskulären tödlichen Ereignis/Intervent:			
		p	k. A.	p = 0,99
		Hydrochlorothiazid	1/441 (0,2 %)	2,2/1000 PJ
		Isradipin	1/442 (0,2 %)	2,2/1000 PJ
	Pat. mit mind. einem nicht-vaskulären nicht-tödlichen Ereignis/Intervent:			
		p	k. A.	p = 0,38
		Hydrochlorothiazid	86/441 (20,0 %)	195/1000 PJ
		Isradipin	76/442 (17,2 %)	172/1000 PJ
	Krebs (gesamt):			
		p	k. A.	p = 0,21
		Hydrochlorothiazid	20/441 (4,5 %)	45,3/1000 PJ
		Isradipin	13/442 (2,9 %)	29,4/1000 PJ
	Krebs (tödlich):			
		p	k. A.	p = 0,74
		Hydrochlorothiazid	5/441 (1,1 %)	11,3/1000 PJ
		Isradipin	4/442 (0,9 %)	9,0/1000 PJ
	Krebs (nicht-tödlich):			
		p	k. A.	p = 0,21
		Hydrochlorothiazid	15/441 (3,4 %)	34,0/1000 PJ
		Isradipin	9/442 (2,0 %)	20,4/1000 PJ

Studie	patientenrelevante Therapieziele	p-Wert Medikation	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate in Patientenjahren
INSIGHT, 2000	aggregierter primärer Endpunkt <sup>a</sup> :		p = 0,34	
		Hydrochlorothiazid + Amilorid	182/3164 (5,8 %)	16,5/1000 PJ
		Nifedipin	200/3157 (6,3 %)	18,2/1000 PJ
	plötzlicher Tod <sup>b</sup> :		p = 0,43	-
		Hydrochlorothiazid + Amilorid	23/3164 (0,7 %)	k. A./1000 PJ
		Nifedipin	17/3157 (0,5 %)	k. A./1000 PJ
	Herzinsuffizienz, tödlich:		p = 0,63	-
		Hydrochlorothiazid + Amilorid	1/3164 (< 0,1 %)	k. A./1000 PJ
		Nifedipin	2/3157 (0,1 %)	k. A./1000 PJ
	Herzinsuffizienz, nicht-tödlich:		p = 0,028	-
		Hydrochlorothiazid + Amilorid	11/3164 (0,3 %)	k. A./1000 PJ
		Nifedipin	24/3157 (0,8 %)	k. A./1000 PJ
	Tod sonstiger kardiovaskulärer Genese <sup>c</sup> :		p = 0,85	-
		Hydrochlorothiazid + Amilorid	12/3164 (0,4 %)	k. A./1000 PJ
		Nifedipin	13/3157 (0,4 %)	k. A./1000 PJ
	aggregierter sekundärer Endpunkt <sup>d</sup> :		p = 0,62	-
		Hydrochlorothiazid + Amilorid	397/3164 (12,5 %)	k. A./1000 PJ
		Nifedipin	383/3157 (12,1 %)	k. A./1000 PJ
	nicht kardiovaskuläre bedingter Tod:		p = 0,67	-
		Hydrochlorothiazid + Amilorid	66/3164 (2,1 %)	k. A./1000 PJ
	Nifedipin	71/3157 (2,2 %)	k. A./1000 PJ	
Tod unbekannter Ursache:		p = 0,14	-	
	Hydrochlorothiazid + Amilorid	34/3164 (1,1 %)	k. A./1000 PJ	
	Nifedipin	22/3157 (0,7 %)	k. A./1000 PJ	
kardiovaskulär bedingter Tod <sup>e</sup> :		p = 0,45	-	
	Hydrochlorothiazid + Amilorid	52/3164 (1,6 %)	k. A./1000 PJ	
	Nifedipin	60/3157 (1,9 %)	k. A./1000 PJ	
nicht-tödliches kardiovaskuläres Ereignis (rekurrierend):		p = 0,50	-	
	Hydrochlorothiazid + Amilorid	245/3164 (7,7 %)	k. A./1000 PJ	
	Nifedipin	230/3157 (7,3 %)	k. A./1000 PJ	
nicht-tödliches kardiovaskuläres Ereignis (Erstereignis):		p = 0,53	-	
	Hydrochlorothiazid + Amilorid	130/3164 (4,1 %)	k. A./1000 PJ	
	Nifedipin	140/3157 (4,4 %)	k. A./1000 PJ	

Studie	patientenrelevante Therapieziele	p-Wert Medikation	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate in Patientenjahren
	Angina pectoris (neu oder progressiv):			
		p	p = 0,10	-
	Hydrochlorothiazid + Amilorid		77/3164 (0,4 %)	k. A./1000 PJ
	Nifedipin		57/3157 (1,8 %)	k. A./1000 PJ
	TIA:			
		p	p = 1,0	-
	Hydrochlorothiazid + Amilorid		25/3164 (0,8 %)	k. A./1000 PJ
	Nifedipin		25/3157 (0,8 %)	k. A./1000 PJ
	terminale Niereninsuffizienz:			
		p	-	-
	Hydrochlorothiazid + Amilorid		0/3164 <sup>f</sup>	k. A./1000 PJ
	Nifedipin		0/3157 <sup>f</sup>	k. A./1000 PJ
	Niereninsuffizienz:			
		p	p = 0,38	-
	Hydrochlorothiazid + Amilorid		13/3164 (0,4 %)	k. A./1000 PJ
	Nifedipin		8/3157 (0,3 %)	k. A./1000 PJ
	Inzidenz eines Diabetes mellitus <sup>s</sup> :			
		p	p = 0,02	-
	Hydrochlorothiazid + Amilorid		176/3164 (5,6 %)	k. A./1000 PJ
	Nifedipin		136/3157 (4,3 %)	k. A./1000 PJ
<b>Diuretika vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>				
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.				

Studie	patientenrelevante Therapieziele	p-Wert Medikation	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate in Patientenjahren
<b>Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer</b>				
UKPDS-39, 1998	diabetesbezogener Tod <sup>l</sup> :	p	k. A.	0,28
		Atenolol	34/358 (9 %)	12,0/1000 PJ
		Captopril	48/400 (12 %)	15,2/1000 PJ
	irgendein diabetesbezogenes Ereignis <sup>u</sup> :	p	k. A.	0,43
		Atenolol	118/358 (33 %)	48,4/1000 PJ
		Captopril	141/400 (35 %)	53,3/1000 PJ
	plötzlicher Tod:	p	k. A.	0,18
		Atenolol	3/358 (1 %)	1,1/1000 PJ
		Captopril	8/400 (2 %)	2,5/1000 PJ
	Angina:	p	k. A.	0,27
		Atenolol	25/358 (7 %)	9,3/1000 PJ
		Captopril	20/400 (5 %)	6,6/1000 PJ
	periphere Gefäßerkrankung:	p	k. A.	0,59
		Atenolol	3/358 (1 %)	1,1/1000 PJ
	Captopril	5/400 (1 %)	1,6/1000 PJ	
terminales Nierenversagen:	p	k. A.	0,90	
	Atenolol	4/358 (1 %)	1,4/1000 PJ	
	Captopril	4/400 (1 %)	1,3/1000 PJ	
mikrovaskuläre Komplikationen <sup>v</sup> :	p	k. A.	0,30	
	Atenolol	28/358 (8 %)	10,4/1000 PJ	
	Captopril	40/400 (10 %)	13,5/1000 PJ	
AASK, 2002	Änderung der GFR <sup>w</sup> (primärer Endpunkt):		0,007	
		p	-	
		Metoprolol	2,42ml/min/1,73m <sup>2</sup> /J	-
		Ramipril	1,81ml/min/1,73m <sup>2</sup> /J	k. A./1000 PJ
	Zusammengesetzter Endpunkt aus Reduktion der GFR, ESRD <sup>x</sup> oder Tod (Hauptsekundärer Endpunkt):	p	-	0,04
		Metoprolol	155/441 (35 %)	87 <sup>y</sup> /1000 PJ
		Ramipril	126/436 (29 %)	69 <sup>y</sup> /1000 PJ
	Kardiovaskuläre Mortalität:	p	-	n. s.
		Metoprolol	k. A.	8/1000 PJ
		Ramipril	k. A.	5/1000 PJ
ESRD <sup>x</sup> :	p	-	0,16;	
	Metoprolol	k. A.	k. A./1000 PJ	
	Ramipril	k. A.	k. A./1000 PJ	

Studie	patientenrelevante Therapieziele	p-Wert Medikation	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate in Patientenjahren
	Kardiovaskuläres Ereignis (kardiovaskuläre Mortalität und erste Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache):	p	n. s.	n. s.
		Metoprolol	k. A.	29/1000PJ
		Ramipril	k. A.	25/1000PJ
<b>Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten</b>				
ELSA, 2002	schwere kardiovaskuläre Ereignisse <sup>z</sup> :	p	n. s. <sup>aa</sup>	n. s. <sup>aa</sup>
		Atenolol	33/1157 (3 %)	9,1/1000 PJ
		Lacidipin	27/1177 (2 %)	7,5/1000 PJ
	kardiovaskulärer Tod:	p	n. s. <sup>aa</sup>	n. s. <sup>aa</sup>
		Atenolol	8/1157 (1 %)	2,2/1000 PJ
		Lacidipin	4/1177 (0 %)	1,1/1000 PJ
	leichte kardiovaskuläre Ereignisse <sup>bb</sup> :	p	n. s. <sup>aa</sup>	n. s. <sup>aa</sup>
		Atenolol	42/1157 (4 %)	11,6/1000 PJ
		Lacidipin	45/1177 (4 %)	12,4/1000 PJ
	alle kardiovaskuläre Ereignisse:	p	n. s. <sup>aa</sup>	n. s. <sup>aa</sup>
		Atenolol	73/1157 (6 %)	19,9/1000 PJ
		Lacidipin	69/1177 (6 %)	19,0/1000 PJ
<b>Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>				
LIFE, 2002	zusammengesetzter Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkt und Insult (primärer Endpunkt):	p	k. A.	0,021 <sup>m</sup>
		Atenolol	588/4588 (13 %)	27,9/1000 PJ
		Losartan	508/4605 (11 %)	23,8/1000 PJ
	kardiovaskuläre Mortalität:	p	k. A.	0,206 <sup>m</sup>
		Atenolol	234/4588 (5 %)	10,6/1000 PJ
		Losartan	204/4605 (4 %)	9,2/1000 PJ
	Angina pectoris mit Notwendigkeit eines stationären Aufenthalts:	p	k. A.	0,212 <sup>m</sup>
		Atenolol	141/4588 (3 %)	6,6/1000 PJ
		Losartan	160/4605 (3 %)	7,4/1000 PJ
	Revaskularisation:	p	k. A.	0,441 <sup>m</sup>
		Atenolol	284/4588 (6 %)	13,3/1000 PJ
		Losartan	261/4605 (6 %)	12,2/1000 PJ
	neu auftreten eines Diabetes mellitus:	p	k. A.	0,001 <sup>m</sup>
		Atenolol	319/3979 (8 %)	17,4/1000 PJ
		Losartan	241/4019 (6 %)	13,0/1000 PJ



Studie	patientenrelevante Therapieziele	p-Wert Medikation	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate in Patientenjahren
<b>ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten</b>				
ALLHAT, 2002	tödliche KHK und nicht tödliche MI (primärer Endpunkt):		k. A.	k. A.
		p		
		Lisinopril	796/9054 (9 %)	19,0/1000 PJ
		Amlodipin	798/9048 (9 %)	18,8/1000 PJ
	kombinierter Endpunkt aus koronaren Ereignissen <sup>e</sup> :		k. A.	k. A.
		p		
		Lisinopril	1505/9054 (17 %)	34,7/1000 PJ
		Amlodipin	1466/9048 (16 %)	33,2/1000 PJ
	kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulären Erkrankungen <sup>f</sup> :		k. A.	k. A.
		p		
		Lisinopril	2514/9054 (28 %)	55,5/1000 PJ
		Amlodipin	2432/9048 (27 %)	53,3/1000 PJ
	tödliche Herzinsuffizienz:		k. A.	k. A.
		p		
		Lisinopril	68/9054 (1 %)	3,0/1000 PJ
		Amlodipin	83/9048 (1 %)	2,3/1000 PJ
	Herzinsuffizienz (stationär/tödlich):		k. A.	k. A.
		p		
		Lisinopril	471/9054 (5 %)	11,5/1000 PJ
		Amlodipin	578/9048 (6 %)	14,0/1000 PJ
Angina pectoris (stationär oder behandelt):		k. A.	k. A.	
	p			
	Lisinopril	1019/9054 (11 %)	22,7/1000 PJ	
	Amlodipin	950/9048 (10 %)	21,0/1000 PJ	
Angina pectoris (stationär):		k. A.	k. A.	
	p			
	Lisinopril	693/9054 (8 %)	16,0/1000 PJ	
	Amlodipin	630/9048 (7 %)	14,0/1000 PJ	
koronare Revaskularisation:		k. A.	k. A.	
	p			
	Lisinopril	718/9054 (8 %)	17,0/1000 PJ	
	Amlodipin	725/9048 (8 %)	16,7/1000 PJ	
periphere arterielle Verschlusskrankheit (stationär oder behandelt):		k. A.	k. A.	
	p			
	Lisinopril	311/9054 (3 %)	7,8/1000 PJ	
	Amlodipin	265/9048 (3 %)	6,2/1000 PJ	
terminales Nierenversagen:		k. A.	k. A.	
	p			
	Lisinopril	126/9054 (1 %)	3,3/1000 PJ	
	Amlodipin	129/9048 (1 %)	3,5/1000 PJ	
Karzinome:		k. A.	k. A.	
	p			
	Lisinopril	703/9054 (8 %)	16,5/1000 PJ	
	Amlodipin	707/9048 (8 %)	16,7/1000 PJ	

Studie	patientenrelevante Therapieziele	p-Wert Medikation	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate in Patientenjahren
ABCD, 1998	kardiovaskuläre Mortalität:	p	n. s. <sup>cc</sup>	-
		Enalapril	5/235 (2 %)	k. A./1000 PJ
	Nisoldipin	10/235 (4 %)	k. A./1000 PJ	
	Änderung der Kreatinin-Clearance:	p	n. s. <sup>aa</sup>	-
Enalapril		-9 ml/min/1,73m <sup>2</sup> <sup>dd</sup>	k. A.	
Nisoldipin	-8 ml/min/1,73m <sup>2</sup> <sup>dd</sup>	k. A.		

Studie	patientenrelevante Therapieziele	p-Wert	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate in Patientenjahren
JMIC-B, 2004	Kardiale Ereignisse:	p	k. A.	0,75
		ACE-Hemmer <sup>cc</sup>	106/822 (13 %)	63,4/1000 PJ
		Nifedipin	116/828 (14 %)	64,7/1000 PJ
	Plötzlicher Tod/Herztod:	p	k. A.	0,95
		ACE-Hemmer <sup>cc</sup>	6/822 (1 %)	3,4/1000 PJ
		Nifedipin	6/828 (1 %)	3,1/1000 PJ
	Aufnahmepflichtige Angina pectoris:	p	k. A.	0,26
		ACE-Hemmer <sup>cc</sup>	56/822 (7 %)	32,5/1000 PJ
		Nifedipin	50/828 (6 %)	26,7/1000 PJ
	Aufnahmepflichtige Herzinsuffizienz:	p	k. A.	0,62
ACE-Hemmer <sup>cc</sup>		9/822 (1 %)	5,1/1000 PJ	
	Nifedipin	12/828 (1 %)	6,2/1000 PJ	
Schwere Arrhythmien:	p	k. A.	0,98	
	ACE-Hemmer <sup>cc</sup>	4/822 (0 %)	2,2/1000 PJ	
	Nifedipin	4/828 (0 %)	2,1/1000 PJ	
Koronare Intervention (PTCA,CABG):	p	k. A.	0,81	
	ACE-Hemmer <sup>cc</sup>	75/822 (9 %)	44,4/1000 PJ	
	Nifedipin	81/828 (10 %)	44,5/1000 PJ	
Zerebrovaskuläre Ereignisse:	p	k. A.	0,99	
	ACE-Hemmer <sup>cc</sup>	16/822 (2 %)	9,0/1000 PJ	
	Nifedipin	16/828 (2 %)	8,3/1000 PJ	
Nierenfunktionsverschlechterung:	p	k. A.	0,23	
	ACE-Hemmer <sup>cc</sup>	2/822 (0 %)	1,1/1000 PJ	
	Nifedipin	6/828 (1 %)	3,1/1000 PJ	
Nichtkardiale Todesfälle:	p	k. A.	0,40	
	ACE-Hemmer <sup>cc</sup>	9/822 (1 %)	5,0/1000 PJ	
	Nifedipin	6/828 (1 %)	3,1/1000 PJ	
<b>ACE-Hemmer vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>				
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.				
<b>Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten</b>				
VALUE, 2004	kardiale Morbidität <sup>ff</sup> und Mortalität <sup>gg</sup> (primärer Endpunkt):	p	k. A.	p = 0,49
		Amlodipin	789/7596 (10,4 %)	24,7/1000 PJ
		Valsartan	810/7649 (10,6 %)	25,5/1000 PJ
	kardiale Mortalität <sup>gg</sup> :	p	k. A.	p = 0,90
		Amlodipin	304/7596 (4,0 %)	9,2/1000 PJ
		Valsartan	304/7649 (4,0 %)	9,2/1000 PJ
kardiale Morbidität <sup>ff</sup> :	p	k. A.	p = 0,71	
	Amlodipin	578/7596 (7,6 %)	18,1/1000 PJ	
	Valsartan	586/7649 (7,7 %)	18,4/1000 PJ	

	Inzidenz eines neu manifestierten Diabetes mellitus:	p	k. A.	p < 0,0001
	Amlodipin	845/k.	A <sup>hh</sup> (16,4 %)	41,1/1000 PJ
	Valsartan	690/k.	A <sup>hh</sup> (13,1 %)	32,1/1000 PJ
MOSES, 2005c	aggregierter primärer Endpunkt <sup>ij</sup> (rekurrierend):	p	-	p = 0,014
	Nitrendipin		k. A.	167,1 <sup>kk</sup> /1000 PJ
	Eprosartan		k. A.	132,5 <sup>kk</sup> /1000 PJ
	zerebrovaskuläre Ereignisse (rekurrierend):	p	-	p = 0,026
	Nitrendipin		k. A.	87,8/1000 PJ
	Eprosartan		k. A.	65,6/1000 PJ
	zerebrovaskuläre Ereignisse (Erstereignis):	p	k. A.	p = 0,425
	Nitrendipin	89/671 <sup>ll</sup>	(13,3 %)	k. A./1000 PJ
	Eprosartan	80/681 <sup>ll</sup>	(11,7 %)	k. A./1000 PJ
	kardiovaskuläre Ereignisse (rekurrierend):	p	-	p = 0,061
	Nitrendipin		k. A.	66,2/1000 PJ
	Eprosartan		k. A.	49,5/1000 PJ
	kardiovaskuläre Ereignisse (Erstereignis):	p	k. A.	p = 0,031
	Nitrendipin	84/671 <sup>ll</sup>	(12,5 %)	k. A./1000 PJ
	Eprosartan	60/681 <sup>ll</sup>	(8,8 %)	k. A./1000 PJ
	TIA (rekurrierend):	p	-	-
	Nitrendipin		k. A.	k. A./1000 PJ
	Eprosartan		k. A.	k. A./1000 PJ
	intrakranielle Blutungen (rekurrierend):	p	-	-
	Nitrendipin		k. A.	k. A./1000 PJ
Eprosartan		k. A.	k. A./1000 PJ	
akutes Koronarsyndrom (rekurrierend):	p	-	-	
Nitrendipin		k. A.	k. A./1000 PJ	
Eprosartan		k. A.	k. A./1000 PJ	
tödliche Arrhythmie:	p	k. A.	-	
Nitrendipin	11/671 <sup>ll</sup>	(1,6 %)	k. A./1000 PJ	
Eprosartan	7/681 <sup>ll</sup>	(1,0 %)	k. A./1000 PJ	
Lungenembolie (rekurrierend):	p	-	-	
Nitrendipin		k. A.	k. A./1000 PJ	
Eprosartan		k. A.	k. A./1000 PJ	
a: Diuretika waren Bendroflumethiazid oder Hydrochlorothiazid, Beta-Blocker waren Atenolol, Metoprolol oder Propranolol.				
b: Patienten die einen nicht tödlichen und einen tödlichen Endpunkt erlitten, wurden nur einmal gezählt.				
c: Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall.				
d: Angaben finden sich für beide Geschlechter getrennt.				
e: Primärer Endpunkt oder Insult oder koronare Revaskularisierung oder Angina (stationär)				
f: Primärer Endpunkt oder Insult oder koronare Revaskularisierung oder Angina (stationär oder behandelt) oder Herzinsuffizienz (stationär oder behandelt) oder periphere arterielle Verschlusskrankheit (stationär oder ambulante Revaskularisierung).				
g: Summe aller zerebrovaskulärer, kardiovaskulärer Ereignisse und weiterer vaskulärer Ereignisse.				
h: Myokardinfarkt, Angina pectoris, Herzinsuffizienz, Arrhythmien.				
j: Zerebraler Infarkt, zerebrale Blutung, Subarachnoidalblutung, Insult, TIA.				
k: Retinale Blutung, obliterierende Arteriosklerose, Aneurysmen.				
l: Kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und Insult – jeweils tödlich und nicht-tödlich, plötzlicher Herztod, myokardiale Revaskularisation).				
m: P-Wert aus Überlebenszeitanalyse.				

- n: Kardio- oder zerebrovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Insult, nicht-tödliche Herzinsuffizienz.
- o: Die Diagnosestellung erforderte dokumentierte kardiale Symptome in den letzten 24 Stunden.
- p: Kardiovaskuläre Ursache außer Myokardinfarkt, plötzlicher Tod, Insult oder Herzinsuffizienz.
- q: Primäre Endpunkte (Kardio- oder zerebrovaskulärer Tod, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, nicht-tödlicher Insult, nicht-tödliche Herzinsuffizienz.) und nicht-kardiovaskulärer Tod, Niereninsuffizienz, neu aufgetretene oder progressive Angina pectoris, TIA.
- r: Antwort aus Autorenanfrage
- s: Definiert als Notwendigkeit einer anti-diabetischen Therapie oder gemessene Blutglukose > 11 mmol/l.
- t: Tod durch Myokardinfarkt, plötzlicher Tod, Insult, periphere Gefäßerkrankung, Nierenerkrankung oder Hyper- bzw. Hypoglykämie.
- u: Plötzlicher Tod, Tod durch Hyper- oder Hypoglykämie, tödlicher und nicht tödlicher Myokardinfarkt, Angina, Herzinsuffizienz, Insult, Nierenversagen, Amputation mindestens eine Zehe, Glaskörperblutung, Laserkoagulation, Erblindung eines Auges oder Kataraktentfernung.
- v: Retinopathie mit Laserung, Glaskörperblutung, tödliches oder nicht tödliches Nierenversagen.
- w: Änderung über die gesamte Studiendauer.
- x: ESRD steht für „endstage renal disease“ und meint dialyse- oder transplantationspflichtige Nierenerkrankungen.
- y: Errechnet aus den Angaben zur Rate.
- z: zusammengesetzter Endpunkt aus nichttödlichem Myokardinfarkt und Schlaganfall plus kardiovaskulärer Tod.
- aa: Keine p-Wertangabe, jedoch deskriptive Beschreibung im Text, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vorhanden war.
- bb: Zusammengesetzter Endpunkt aus aufnahmepflichtiger Herzinsuffizienz, Angina, Vorhofflimmern und Claudicatio.
- cc: Keine Angaben zum p Wert. Aus dem angegebenen Konfidenzintervall wird aber klar das keine statistische Signifikanz gegeben ist.
- dd: Errechnet aus den Baselineangaben und den geschätzten Endwerten.
- ee: Enalapril, Imidapril, Lisinopril
- ff: Herzinsuffizienz mit Notwendigkeit einer stationären Aufnahme, nicht-tödlicher Myokardinfarkt, Notfallsmaßnahmen zur Vermeidung eines Myokardinfarkts.
- gg: Plötzlicher Herztod, tödlicher Myokardinfarkt, Tod im Rahmen einer koronaren Revaskularisation, Tod infolge Herzinsuffizienz
- hh: Subgruppe der Patienten ohne manifesten Diabetes mellitus zu Studienbeginn.
- jj: Definiert als rekurrende zerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Ereignisse und nicht-kardiovaskuläre Todesfälle.
- kk: Es wurden auch wiederholt aufgetretene Ereignisse berücksichtigt.
- ll: Bezogen auf die Intention-to-treat Population.

CABG: Coronary artery bypass grafting. COPD: chronisch obstruktive Lungenerkrankung. ESRD: Dialyse- oder transplantationspflichtige Nierenerkrankungen. GFR: Glomeruläre Filtrationsrate. J: Jahr. k. A.: Keine Angaben. KHK: koronare Herzkrankheit. MI: Myokardinfarkt. Pat.: Patienten. PJ: Patientenjahre. PTCA: Perkutane Transluminale Coronar-Angioplastie. RRR: Relative Risiko Reduktion. TIA: Transient Ischämische Attacke.

**ANHANG H: WEITERER ZEITPLAN**

<b>Arbeitsschritt</b>	<b>Termin (geplant)</b>
Anhörung (schriftliche Stellungnahmen)	Das Fristende wird auf den Internetseiten des Instituts auf <a href="http://www.iqwig.de">www.iqwig.de</a> bekannt gegeben
Ggf. wissenschaftliche Erörterung unklarer Aspekte in den schriftlichen Stellungnahmen	2. Quartal 2007
Weitergabe des Abschlussberichts an den G-BA	3. Quartal 2007
Veröffentlichung des Abschlussberichts	8 Wochen nach Weitergabe an den G-BA