IQWiG Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

IQWiG-Bericht – Jahr 2009 Nr. 44

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

Abschlussbericht

Auftrag A05-09
Version 1.0
Stand: 15.07.2009

Impressum

Herausgeber:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen

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

Anschrift des Herausgebers:
Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Dillenburger Str. 27
51105 Köln

Tel.: 0221/35685-0
Fax: 0221/35685-1
Berichte@iqwig.de
www.iqwig.de

ISSN: 1864-2500

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 potenzieller Interessenkonflikte“ erhalten. Die Angaben wurden durch das speziell für die Beurteilung der Interessenkonflikte eingerichtete Gremium des Instituts bewertet. Die Selbstangaben der externen Sachverständigen und der externen Reviewer zu potenziellen Interessenkonflikten sind in Anhang M dargestellt. Es wurden keine Interessenkonflikte festgestellt, die die fachliche Unabhängigkeit im Hinblick auf eine Bearbeitung des vorliegenden Auftrags gefährden.

Externe Sachverständige, an der Berichterstellung unmittelbar beteiligt:

- Universitätsdozentin Dr. med. Andrea Siebenhofer-Kroitzsch, EBM Review Center, Medizinische Universität Graz, Österreich
- Dr. med. Karl Horvath, EBM Review Center, Medizinische Universität Graz, Österreich
- Dr. med. Klaus Jeitler, EBM Review Center, Medizinische Universität Graz, Österreich

Externes Review des Vorberichts:

- Prof. Dr. med. Manfred Anlauf, Bremerhaven
- Prof. Dr. Gerd Glaeske, Universität Bremen – Zentrum für Sozialpolitik
- Prof. Dr. med. Hans-Werner Hense, Universität Münster
- Prof. Friedrich C. Luft, Universitätsklinikum Berlin
- Arne Melander, MD, PhD, Lund University, Schweden
- Prof. Dr. med. Ingrid Mühlhauser, Universität Hamburg

Kurzfassung

Fragestellung

Die vorliegende Untersuchung soll die Frage beantworten, inwieweit der Nutzen einer medikamentösen Blutdrucksenkung von der Wahl des ersten Wirkstoffes in der jeweiligen Entscheidungssituation abhängt.

Methoden

In die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden Studien mit Patienten (Alter bei Studienbeginn ≥ 18 Jahre) mit essentieller (primärer) arterieller Hypertonie, definiert als mehrfach und an verschiedenen Tagen erhöhter systolischer Blutdruck ≥ 140 mm Hg und / oder diastolischer Blutdruck ≥ 90 mm Hg ohne bekannte organische Ursache.

Für die Untersuchung wurden folgende Zielgrößen verwendet, die eine Beurteilung patientenrelevanter Therapieziele ermöglichen: Gesamtmortalität, kardiale Morbidität und Mortalität, zerebrale Morbidität und Mortalität, gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität, terminale Niereninsuffizienz, Krankenhausaufenthalte, gesundheitsbezogene Lebensqualität und Therapiezufriedenheit und sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen. Um einerseits die Übersichtlichkeit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu bewahren und andererseits die Patientenrelevanz zu berücksichtigen, wurden folgende Endpunkte ausführlich erfasst, metaanalytisch betrachtet und interpretiert: Gesamtmortalität, Gesamtrate der Myokardinfarkte, der Insulte, der Herzinsuffizienz und der kombinierten kardiovaskulären Endpunkte.

Für den zu erstellenden Bericht wurden ausschließlich RCTs in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Es wurden nur Studien mit einer Mindestbeobachtungszeit von 1 Jahr und einer Mindestpatientenzahl von 500 Patienten je Untersuchungsgruppe oder 1000 Patientenjahren je Untersuchungsgruppe berücksichtigt. Die Literaturrecherche nach relevanten veröffentlichten Studien wurde in den bibliografischen 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) und Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE) durchgeführt. Die durch die Suche in bibliografischen Datenbanken identifizierten Zitate wurden anhand ihres Titels und, sofern vorhanden, Abstracts von 2 Reviewern unabhängig voneinander hinsichtlich ihrer Relevanz bewertet. Es wurden Autoren von Publikationen zu Studien kontaktiert, wenn im Lauf der Bewertung Fragen zu eingeschlossenen Studien aufgeworfen wurden, die anhand der Publikationen nicht beantwortet werden konnten.

Die Extraktion der Daten wurde von einem Reviewer anhand von standardisierten Datenextraktionsbögen vorgenommen. Ein zweiter Reviewer überprüfte die Extraktion. Diskrepanzen in der Bewertung wurden durch Diskussion zwischen den Reviewern aufgelöst.

Daten zu einer Zielgröße wurden in einer Meta-Analyse quantitativ zusammengefasst, sofern die Studienlage es inhaltlich und methodisch als sinnvoll erschienen ließ. Für die primäre Analyse wurde ein Modell mit festen Effekten verwendet. Bei Hinweisen auf eine mögliche Heterogenität der Einzelstudienergebnisse wurden zusätzlich Modelle mit zufälligen Effekten gerechnet.

Ergebnisse

48 Publikationen wurden als relevant für die Fragestellung identifiziert, die 16 randomisierten kontrollierten Studien zugeordnet werden konnten. Alle Studien wurden randomisiert und parallel durchgeführt. Insgesamt 9 Studien hatten ein doppelblindes Design, wobei die VHAS-Studie nur in den ersten 6 Monaten (Studiendauer 2 Jahre) doppelblind durchgeführt wurde. 6 Studien wurden mit einem offenen Design und einer verblindeten Endpunktauswertung durchgeführt. Die Studiendauer betrug zwischen 2 und ca. 8 Jahren. Die Zahl der in die Studien eingeschlossenen Teilnehmer betrug zwischen 470 und 33 357 Patienten. Diese Kurzfassung beschränkt sich auf einige regelmäßig berichtete patientenrelevante Therapieziele, die fazitrelevant sind.

Vergleichsstudien mit Diuretika liegen für 3 von 4 möglichen Wirkstoffgruppenvergleichen vor. Im Vergleich Diuretika *vs. Beta-Blocker* wurden 3 Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Für keines der Therapieziele gibt es einen Hinweis auf oder Beleg für einen Zusatznutzen von Diuretika im Vergleich mit den Beta-Blockern. Zum Vergleich Diuretika *vs. ACE-Hemmer* fanden sich Ergebnisse nur in der ALLHAT-Studie. Es liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Diuretika bezüglich der Herzinsuffizienz vor. Darüber hinaus liegt gegenüber ACE-Hemmern ein Hinweis auf einen Zusatznutzen der Diuretika hinsichtlich des Insultrisikos bei der Gruppe der Schwarzen vor; bei der Gruppe der Nichtschwarzen zeigt sich dieser Hinweis nicht. Für keines der weiteren Therapieziele gibt es einen Hinweis auf oder Beleg für einen Zusatznutzen von Diuretika im Vergleich mit den ACE-Hemmern. Zum Vergleich Diuretika *vs. Kalziumantagonisten* wurden insgesamt 5 Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Diese belegten den Zusatznutzen der Diuretika hinsichtlich des Auftretens einer Herzinsuffizienz. Für kein weiteres Therapieziel gibt es einen Hinweis oder Beleg für einen Zusatznutzen von Diuretika im Vergleich mit den Kalziumantagonisten. Vergleichsstudien zu Diuretika und *Angiotensin-II-Antagonisten* fehlten.

Vergleichsstudien mit Beta-Blockern liegen für alle 4 möglichen Wirkstoffgruppenvergleiche vor. Im Vergleich Beta-Blocker vs. *Diuretika* wurden 3 Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Für keines der Therapieziele gibt es einen Hinweis oder Beleg für einen Zusatznutzen von Beta-Blockern im Vergleich mit den Diuretika. Obwohl zum Vergleich von

Beta-Blockern mit *ACE-Hemmern* 2 Studien vorliegen, ist die Datenlage unbefriedigend. In der UKPDS-39-Studie wurden ausschließlich Typ-2-Diabetiker und in der AASK-Studie nur afroamerikanische Patienten mit hypertensiver Nephropathie untersucht. Eine allgemeine Aussage bezüglich eventueller unterschiedlicher Effekte ist daher nur eingeschränkt möglich. Im Vergleich mit ACE-Hemmern gibt es einen Hinweis darauf, dass bei der Gruppe der Schwarzen die Lebensqualität unter ACE-Hemmer-Behandlung höher ist; für die Gruppe der Nichtschwarzen liegen zu dieser Zielgröße keine ausreichenden Daten vor. Für keines der weiteren Therapieziele gibt es einen Hinweis oder Beleg für einen Zusatznutzen von Beta-Blockern im Vergleich mit den ACE-Hemmern. Nur 1 Studie fand sich zum Vergleich Beta-Blocker *vs. Kalziumantagonisten* und für keines der berichteten Therapieziele gibt es einen Hinweis auf oder Beleg für einen Zusatznutzen von Beta-Blockern oder Kalziumantagonisten. Im Vergleich mit *Angiotensin-II-Antagonisten* gibt es einen Hinweis darauf, dass die Angiotensin-II-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus einen Zusatznutzen gegenüber Beta-Blockern hinsichtlich der Zielgrößen Mortalität und Herzinsuffizienz haben; für Patienten ohne Diabetes mellitus gibt es solche Hinweise nicht. Für die Gruppe der Schwarzen liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Beta-Blockern gegenüber Angiotensin-II-Antagonisten bezüglich der Gesamtrate der Insulte vor; für die Gruppe der Nichtschwarzen gibt es demgegenüber einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der Angiotensin-II-Antagonisten hinsichtlich der Insultrate.

Vergleichsstudien mit ACE-Hemmern liegen für 3 von 4 möglichen Wirkstoffgruppen-vergleichen vor. Zum Vergleich ACE-Hemmer vs. *Diuretika* fanden sich Ergebnisse nur in der ALLHAT-Studie. Es liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Diuretika bezüglich der Herzinsuffizienz vor. Darüber hinaus liegt gegenüber ACE-Hemmern ein Hinweis auf einen Zusatznutzen der Diuretika hinsichtlich des Insultrisikos bei der Gruppe der Schwarzen vor; bei der Gruppe der Nichtschwarzen zeigt sich dieser Hinweis nicht. Für keines der weiteren Therapieziele gibt es einen Hinweis auf oder Beleg für einen Zusatznutzen von Diuretika im Vergleich mit den ACE-Hemmern. Obwohl zum Vergleich von ACE-Hemmern mit *Beta-Blockern* 2 Studien vorliegen, ist die Datenlage unbefriedigend. In der UKPDS-39-Studie wurden ausschließlich Typ-2-Diabetiker und in der AASK-Studie nur afroamerikanische Patienten mit hypertensiver Nephropathie untersucht. Eine allgemeine Aussage bezüglich eventueller unterschiedlicher Effekte ist daher nur eingeschränkt möglich. Im Vergleich mit Beta-Blockern gibt es einen Hinweis darauf, dass bei der Gruppe der Schwarzen die Lebensqualität unter ACE-Hemmer-Behandlung höher ist; für die Gruppe der Nichtschwarzen liegen zu dieser Zielgröße keine ausreichenden Daten vor. Für keines der weiteren Therapieziele gibt es einen Hinweis auf oder Beleg für einen Zusatznutzen von ACE-Hemmern im Vergleich mit den Beta-Blockern. 3 Studien konnten für den Vergleich ACE-Hemmer *vs. Kalziumantagonisten* in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Im Vergleich mit Kalziumantagonisten gibt es einen Beleg für einen Zusatznutzen der ACE-Hemmer hinsichtlich des Risikos für eine Herzinsuffizienz. Bezüglich des Insultrisikos gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der Kalziumantagonisten bei Frauen jeder Ethnie (Gruppe der Schwarzen bez. Gruppe der Nichtschwarzen) sowie schwarzen Männern. Bei

Patienten mit Diabetes mellitus gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der ACE-Hemmer hinsichtlich des Herzinfarktrisikos. Für keines der weiteren Therapieziele gibt es einen Hinweis auf oder Beleg für einen Zusatznutzen von ACE-Hemmern im Vergleich mit den Kalziumantagonisten. Vergleichsstudien zu ACE-Hemmern und *Angiotensin-II-Antagonisten* fehlten.

Vergleichsstudien mit Kalziumantagonisten liegen für alle 4 möglichen Wirkstoffgruppenvergleiche vor. Zum Vergleich Kalziumantagonisten vs. *Diuretika* konnten insgesamt 5 Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Diese belegten den Zusatznutzen der Diuretika hinsichtlich des Auftretens einer Herzinsuffizienz. Für keines der weiteren Therapieziele gibt es einen Hinweis auf oder Beleg für einen Zusatznutzen von Kalziumantagonisten im Vergleich mit den Diuretika. Nur 1 Studie fand sich zum Vergleich Kalziumantagonisten vs. *Beta-Blocker* und für keines der berichteten Therapieziele gibt es einen Hinweis auf oder Beleg für einen Zusatznutzen von Beta-Blockern oder Kalziumantagonisten. 3 Studien konnten für den Vergleich Kalziumantagonisten vs. *ACE-Hemmer* in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Im Vergleich mit ACE-Hemmern gibt es einen Beleg für einen Zusatznutzen der ACE-Hemmer hinsichtlich des Risikos für eine Herzinsuffizienz. Bezüglich des Insultrisikos gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der Kalziumantagonisten bei Frauen jeder Ethnie (Gruppe der Schwarzen bez. Gruppe der Nichtschwarzen) sowie schwarzen Männern. Bei Patienten mit Diabetes mellitus gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der ACE-Hemmer hinsichtlich des Herzinfarktrisikos. Für keines der weiteren Therapieziele gibt es einen Hinweis auf oder Beleg für einen Zusatznutzen von Kalziumantagonisten im Vergleich mit den ACE-Hemmern. Zum Vergleich Kalziumantagonisten vs. *Angiotensin-II-Antagonisten* wurden 2 Studien eingeschlossen. Es liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen der Kalziumantagonisten bezüglich der Gesamtrate der Myokardinfarkte vor. Demgegenüber liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen der Angiotensin-II-Antagonisten bez. der Gesamtrate der Herzinsuffizienz vor. Für keines der weiteren Therapieziele gibt es einen Hinweis auf oder Beleg für einen Zusatznutzen von Kalziumantagonisten im Vergleich mit den Angiotensin-II-Antagonisten.

Direkte Vergleichsstudien zu Angiotensin-II-Antagonisten, die in die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden, fanden sich für 2 von 4 möglichen Vergleichen. Vergleichsstudien zu Angiotensin-II-Antagonisten und *Diuretika* fehlten. Im Vergleich mit *Beta-Blockern* gibt es einen Hinweis darauf, dass die Angiotensin-II-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus einen Zusatznutzen hinsichtlich der Zielgrößen „Mortalität“ und „Herzinsuffizienz“ haben; für Patienten ohne Diabetes mellitus gibt es solche Hinweise nicht. Für die Gruppe der Schwarzen liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Beta-Blockern gegenüber Angiotensin-II-Antagonisten bezüglich der Gesamtrate der Insulte vor; für die Gruppe der Nichtschwarzen gibt es demgegenüber einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der Angiotensin-II-Antagonisten hinsichtlich der Insultrate. Vergleichsstudien zu Angiotensin-II-Antagonisten und *ACE-Hemmern* fehlten. Zum Vergleich Angiotensin-II-Antagonisten vs. *Kalziumantagonisten* wurden 2 Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Es liegt ein

Hinweis auf einen Zusatznutzen der Kalziumantagonisten bezüglich der Gesamtrate der Myokardinfarkte vor. Demgegenüber liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen der Angiotensin-II-Antagonisten bez. der Gesamtrate der Herzinsuffizienz vor. Für keines der weiteren Therapieziele gibt es einen Hinweis auf oder Beleg für einen Zusatznutzen von Kalziumantagonisten im Vergleich mit den Angiotensin-II-Antagonisten.

Hinsichtlich der Diabetesinzidenz zeigen die Daten einen Hinweis auf einen positiven Effekt der Kalziumantagonisten gegenüber den Diuretika, der Angiotensin-II-Antagonisten gegenüber den Beta-Blockern und den Kalziumantagonisten sowie bei der Gruppe der Schwarzen der ACE-Hemmer gegenüber Beta-Blockern. Ein Zusatznutzen oder Schaden kann aus diesen Ergebnissen, zumal es sich lediglich um Änderungen der Laborwerte handelt, nicht abgeleitet werden. Darüber hinaus scheint auch bei den Patienten, die im Studienverlauf unter Diuretikatherapie einen Diabetes mellitus entwickelten – zumindest für die Dauer der Studie – kein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines schwerwiegenden patientenrelevanten Endpunktes vorhanden zu sein. Für Beta-Blocker fehlen diesbezügliche Daten.

Es zeigte sich generell eine mangelhafte Datenlage hinsichtlich der Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse, schwerer unerwünschter sowie therapieassoziierter Ereignisse. Ein generell überlegenes Nebenwirkungsprofil lässt sich daraus in der Gesamtschau für keine der untersuchten Wirkstoffsubstanzgruppen ableiten. Überwiegend handelte es sich um reversible unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen.

Schlussfolgerungen aus der Gesamtschau der Studien

Diuretika sind als einzige Wirkstoffgruppe bei der Reduktion der Hypertoniefolgekomplikationen keiner anderen Wirkstoffgruppe unterlegen und weisen in einzelnen Aspekten Vorteile gegenüber ACE-Hemmern und Kalziumantagonisten auf. Allerdings lagen nicht für alle Wirkstoffgruppen und Fragestellungen Daten aus direkten Vergleichsstudien mit allen übrigen 4 Wirkstoffgruppen vor. Als am besten untersucht können die Diuretika und die Kalziumantagonisten angesehen werden.

In der Gesamtschau der Ergebnisse können Diuretika in der Regel als Therapie der ersten Wahl im Sinne der Fragestellung des vorliegenden Berichts angesehen werden, wobei individuelle Patientenbesonderheiten wie Komorbiditäten und Alter zu berücksichtigen sind.

Aus den vorliegenden Daten lassen sich darüber hinaus folgende Schlussfolgerungen treffen:

Für die Diuretika waren mit Ausnahme der Angiotensin-II-Antagonisten Vergleichsstudien zu allen in dem vorliegenden Bericht untersuchten Wirkstoffgruppen vorhanden (insgesamt 9 Vergleiche aus 8 Studien). In den Studien verwendete Diuretika waren Bendroflumethiazid, Chlorthalidon, Co-Amilozid und Hydrochlorothiazid.

- Im Vergleich mit Beta-Blockern gibt es keinen Hinweis auf einen Zusatznutzen einer der Wirkstoffgruppen.

- Im Vergleich mit ACE-Hemmern liegt ein Hinweis aus einer Studie auf einen Zusatznutzen bezüglich des Herzinsuffizienzrisikos vor. Darüber hinaus liegt gegenüber ACE-Hemmern ein Hinweis auf einen Zusatznutzen der Diuretika hinsichtlich des Insultrisikos bei der Gruppe der Schwarzen vor; bei der Gruppe der Nichtschwarzen zeigt sich dieser Hinweis nicht.

- Im Vergleich mit Kalziumantagonisten ist der Zusatznutzen der Diuretika hinsichtlich des Risikos für eine Herzinsuffizienz belegt.

In Bezug auf die *Beta-Blocker* wurden Studien zu allen in dem vorliegenden Bericht untersuchten Wirkstoffgruppen eingeschlossen (insgesamt 7 Studien). In den Studien verwendete Beta-Blocker waren Atenolol, Metoprolol und Propanolol.

- Im Vergleich mit Diuretika gibt es keinen Hinweis auf einen Zusatznutzen einer der Wirkstoffgruppen.

- Im Vergleich mit ACE-Hemmern gibt es einen Hinweis darauf, dass bei der Gruppe der Schwarzen die Lebensqualität unter ACE-Hemmer-Behandlung höher ist; für die Gruppe der Nichtschwarzen liegen zu dieser Zielgröße keine ausreichenden Daten vor.

- Im Vergleich mit Kalziumantagonisten gibt es keinen Hinweis auf einen Zusatznutzen einer der Wirkstoffgruppen.

- Im Vergleich mit Angiotensin-II-Antagonisten gibt es einen Hinweis darauf, dass die Angiotensin-II-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus einen Zusatznutzen gegenüber Beta-Blockern hinsichtlich der Zielgrößen „Mortalität“ und „Herzinsuffizienz“ haben; für Patienten ohne Diabetes mellitus gibt es solch einen Hinweis nicht. Für die Gruppe der Schwarzen liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Beta-Blockern gegenüber Angiotensin-II-Antagonisten bezüglich der Gesamtrate der Insulte vor; für die Gruppe der Nichtschwarzen gibt es demgegenüber einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der Angiotensin-II-Antagonisten hinsichtlich der Insultrate.

Für die *ACE-Hemmer* lagen bis auf die Angiotensin-II-Antagonisten Vergleichsstudien zu allen in dem vorliegenden Bericht untersuchten Wirkstoffgruppen vor (insgesamt 6 Vergleiche aus 5 Studien). In den Studien verwendete ACE-Hemmer waren Captopril, Enalapril, Imidapril, Lisinopril und Ramipril.

- Im Vergleich mit Diuretika liegt ein Hinweis darauf vor, dass die Diuretika einen Zusatznutzen bezüglich des Herzinsuffizienzrisikos haben. Zudem gibt es bei der Gruppe der Schwarzen einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der Diuretika hinsichtlich des Insultrisikos; bei der Gruppe der Nichtschwarzen zeigt sich dieser Hinweis nicht.

- Im Vergleich mit Beta-Blockern gibt es einen Hinweis darauf, dass bei der Gruppe der Schwarzen die Lebensqualität unter ACE-Hemmer-Behandlung höher ist; für die Gruppe der Nichtschwarzen liegen zu dieser Zielgröße keine ausreichenden Daten vor.

- Im Vergleich mit Kalziumantagonisten gibt es einen Beleg für einen Zusatznutzen der ACE-Hemmer hinsichtlich des Risikos für eine Herzinsuffizienz. Bezüglich des Insultrisikos gibt es demgegenüber einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der Kalziumantagonisten bei Frauen jeder Ethnie (Gruppe der Schwarzen bzw. Gruppe der Nichtschwarzen) sowie schwarzen Männern. Bei Patienten mit Diabetes mellitus gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der ACE-Hemmer hinsichtlich des Myokardinfarktrisikos.

Für *Kalziumantagonisten* waren Vergleichsstudien für alle in dem vorliegenden Bericht untersuchten Wirkstoffgruppen vorhanden (insgesamt 11 Vergleiche aus 10 Studien). In den Studien verwendete Kalziumantagonisten waren Amlodipin, Isradipin, Lacidipin, Nifedipin, Nisoldipin, Nitrendipin und Verapamil.

- Im Vergleich mit Diuretika ist der Zusatznutzen der Diuretika hinsichtlich des Risikos für eine Herzinsuffizienz belegt.

- Im Vergleich mit Beta-Blockern gibt es keinen Hinweis auf einen Zusatznutzen einer der Wirkstoffgruppen.

- Im Vergleich mit ACE-Hemmern gibt es einen Beleg für einen Zusatznutzen der ACE-Hemmer hinsichtlich des Risikos für eine Herzinsuffizienz. Bezüglich des Insultrisikos gibt es demgegenüber einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der Kalziumantagonisten bei Frauen jeder Ethnie (Gruppe der Schwarzen bzw. Gruppe der Nichtschwarzen) sowie schwarzen Männern. Bei Patienten mit Diabetes mellitus gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der ACE-Hemmer hinsichtlich des Myokardinfarktrisikos.

- Im Vergleich mit Angiotensin-II-Antagonisten gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der Kalziumantagonisten hinsichtlich des Myokardinfarktrisikos. Demgegenüber gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der Angiotensin-II-Antagonisten hinsichtlich des Risikos für eine Herzinsuffizienz.

Für die *Angiotensin-II-Antagonisten* lagen insgesamt 3 direkte Vergleichsstudien vor. Es lagen keine Vergleichsstudien mit Diuretika oder ACE-Hemmern vor. In den Studien verwendete Angiotensin-II-Antagonisten waren Eprosartan, Losartan und Valsartan.

- Im Vergleich mit Beta-Blockern gibt es einen Hinweis darauf, dass die Angiotensin-II-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus einen Zusatznutzen hinsichtlich der Zielgrößen „Mortalität“ und „Herzinsuffizienz“ haben; für Patienten ohne Diabetes mellitus gibt es solch einen Hinweis nicht. Für die Gruppe der Schwarzen liegt ein

Hinweis auf einen Zusatznutzen von Beta-Blockern gegenüber Angiotensin-II-Antagonisten bezüglich der Gesamtrate der Insulte vor; für die Gruppe der Nichtschwarzen gibt es demgegenüber einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der Angiotensin-II-Antagonisten hinsichtlich der Insultrate.

- Im Vergleich mit Kalziumantagonisten gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der Kalziumantagonisten hinsichtlich des Myokardinfarktrisikos. Demgegenüber gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der Angiotensin-II-Antagonisten hinsichtlich des Risikos für eine Herzinsuffizienz.

Hinsichtlich der Diabetesinzidenz zeigen die Daten einen Hinweis auf einen positiven Effekt der Kalziumantagonisten gegenüber den Diuretika, der Angiotensin-II-Antagonisten gegenüber den Beta-Blockern und den Kalziumantagonisten sowie bei der Gruppe der Schwarzen der ACE-Hemmer gegenüber Beta-Blockern. Ein Zusatznutzen oder Schaden kann aus diesen Ergebnissen, zumal es sich lediglich um Änderungen der Laborwerte handelt, jedoch nicht abgeleitet werden. Darüber hinaus scheint auch bei den Patienten, die im Studienverlauf unter Diuretikatherapie einen Diabetes mellitus entwickelten, zumindest für die Dauer der Studie kein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines schwerwiegenden patientenrelevanten Endpunktes vorhanden zu sein. Für Beta-Blocker fehlen diesbezügliche Daten.

Fazit

Diuretika sind als einzige Wirkstoffgruppe bei der Reduktion der Hypertoniefolgekomplikationen keiner anderen Wirkstoffgruppe unterlegen und weisen in einzelnen Aspekten Zusatznutzen gegenüber anderen Antihypertensiva auf. In der Gesamtschau der Ergebnisse können Diuretika daher in der Regel als Therapie der ersten Wahl im Sinne der Fragestellung des vorliegenden Berichts angesehen werden.

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

Inhaltsverzeichnis

Seite

Kurzfassung ..... **iii**

Tabellenverzeichnis ..... **xv**

Abbildungsverzeichnis ..... **xviii**

Abkürzungsverzeichnis ..... **xxii**

1 Hintergrund **1**

2 Ziele der Untersuchung **3**

3 Projektablauf **4**

3.1 Verlauf des Projekts **4**

3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht 2.0 ..... **5**

4 Methoden **6**

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung **6**

4.1.1 Population 6

4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung 6

4.1.3 Zielgrößen 7

4.1.4 Studientypen 9

4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika 9

4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien 9

4.2 Informationsbeschaffung **10**

4.2.1 Literaturrecherche 10

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien 11

4.2.3 Identifizierung relevanter Studien 11

4.2.4 Suche nach zusätzlichen Informationen zu relevanten Studien 12

4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Berichtsplan und zum Vorbericht 12

4.3 Informationsbewertung **13**

4.4 Informationssynthese und -analyse **14**

4.4.1 Charakterisierung der Studien 14

4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien 15

4.4.3 Meta-Analyse 16

4.4.4 Sensitivitätsanalyse ... 17
4.4.5 Subgruppenanalyse ... 19
4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan ... 20
4.5.1 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts ... 20
4.5.2 Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts ... 20
5 Ergebnisse ... 21
5.1 Ergebnisse der Informationsbeschaffung ... 21
5.1.1 Ergebnis der Literaturrecherche ... 21
5.1.2 Informationen aus den Anhörungen ... 22
5.1.3 Anfrage an Autoren ... 22
5.1.4 Resultierender Studienpool ... 24
5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien ... 26
5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen ... 26
5.2.2 Studien- und Publikationsqualität ... 60
5.3 Ergebnisse zu Therapiezielen ... 68
5.3.1 Gesamtmortalität ... 69
5.3.2 Schwere kardiovaskuläre Komplikationen (kardiovaskuläre Erkrankungen [CVD]) ... 79
5.3.2.1 Gesamtrate der Myokardinfarkte ... 79
5.3.2.2 Gesamtrate der Insulte ... 92
5.3.2.3 Gesamtrate der Herzinsuffizienz ... 106
5.3.2.4 Kombinierte kardiovaskuläre Endpunkte ... 117
5.3.3 Gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität ... 124
5.3.4 Terminale Niereninsuffizienz und Verschlechterung der Nierenfunktion ... 124
5.3.5 Krankenhausaufenthalte ... 134
5.3.6 Gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens) und Therapiezufriedenheit ... 134
5.3.7 Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen ... 137
5.3.7.1 Diabetesmanifestation ... 137
5.3.7.2 Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen ... 144
5.3.8 Ergebnisse der Änderung des Blutdrucks (mm Hg) im Studienverlauf ... 160
5.4 Sensitivitätsanalysen ... 169
5.5 Subgruppenanalysen ... 170

5.5.1 Geschlecht ... 171
5.5.2 Alter ... 172
5.5.3 Begleiterkrankungen – Patienten mit Diabetes mellitus ... 174
5.5.4 Ethnische Zugehörigkeit ... 183
5.6 Zusammenfassung ... 186
5.6.1 Ergebnis der Recherche und Studienpool ... 186
5.6.2 Design und Qualität der relevanten Studien ... 187
5.6.3 Ergebnisse des Wirkstoffgruppenvergleichs ... 188
5.6.3.1 Diuretika vs. andere antihypertensive Wirkstoffgruppen der ersten Wahl ... 189
5.6.3.2 Beta-Blocker vs. andere antihypertensive Wirkstoffgruppen der ersten Wahl ... 191
5.6.3.3 ACE-Hemmer vs. andere antihypertensive Wirkstoffgruppen der ersten Wahl ... 193
5.6.3.4 Kalziumantagonisten vs. andere antihypertensive Wirkstoffgruppen der ersten Wahl ... 195
5.6.3.5 Angiotensin-II-Antagonisten vs. andere antihypertensive Wirkstoffgruppen der ersten Wahl ... 197
5.6.4 Weitere patientenrelevante Therapieziele ... 199
5.6.5 Subgruppenanalysen ... 200
6 Diskussion und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (2.0) ... 204
6.1 Nähere Erläuterung der in der Nutzenbewertung definierten Ein- und Ausschlusskriterien ... 204
6.2 Patientenpopulation ... 207
6.3 Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen ... 210
6.4 Bedeutung der ALLHAT-Studie ... 211
6.5 Vergleich des IQWiG-Berichts mit anderen systematischen Übersichten und der NICE-Leitlinie ... 212
6.6 Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Schwerpunkt metabolische Effekte ... 217
6.7 Indirekte Vergleiche ... 222
6.8 Weitere Aspekte in den Stellungnahmen ... 225
6.8.1 Aspekte, die bereits in der Würdigung zum Berichtsplan 1.0 ausführlich diskutiert wurden ... 225
6.8.2 Aspekte, die die projektspezifische Methodik zum Vorbericht 2.0 betreffen ... 225

6.8.3 Hinweise in den Stellungnahmen zur Literaturrecherche 226
6.8.4 Weitere in den Stellungnahmen eingereichte Studien..... 227
6.8.5 Bewertung der Studienqualität- und Publikationsqualität..... 230
6.8.6 Ergebnisse zu Therapiezielen..... 230
6.8.7 Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen..... 233
6.8.8 Abgrenzung zu Leitlinien..... 234
6.8.9 Netzwerk-Meta-Analyse 234
6.8.10 Hinweise in den Stellungnahmen zum Fazit 234
6.8.11 Schlussfolgerungen aus der Gesamtschau der Studien 236

7 Fazit 239

8 Liste der eingeschlossenen Studien 240

9 Literatur 246

Anhang A: Suchstrategien 258

Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen 304

Anhang C: Liste der gescreenten systematischen Übersichten 313

Anhang D: Anfragen an Autoren und deren Antworten 318

Anhang E: Informationen zu Studien aus dem Stellungnahmeverfahren 322

Anhang F: Bedeutsame, aber ausgeschlossene Studien mit Ausschlussgrund 323

Anhang G: Definition „Kardiovaskulärer Endpunkt“ in der Meta-Analyse 331

Anhang H: Sensitivitätsanalysen zur Studien- und Publikationsqualität 338

Anhang J: Detaillierte Informationen zu Subgruppenanalysen 342

Anhang K: Gesamtübersicht über patientenrelevante Therapieziele in den eingeschlossenen Studien 365

Anhang L: Gegenüberstellung der Ergebnisse aus direkten und indirekten Vergleichen 404

Anhang M: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewer 406

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gegenüberstellung Therapieziele und Zielgrößen 15
Tabelle 2: Studienpool 24
Tabelle 3: In die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien 26
Tabelle 4: Eingeschlossene Studien – Übersicht 30
Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in den eingeschlossenen Studien 40
Tabelle 6: Antihypertensive Behandlung in den eingeschlossenen Studien 47
Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation 58
Tabelle 8: Studien- und Publikationsqualität 63
Tabelle 9: Gesamtmortalität, Überblick über die Studienlage und die erstellten Meta-Analysen 69
Tabelle 10: Ereignisse, Gesamtmortalität 77
Tabelle 11: Gesamtrate der Myokardinfarkte, Überblick über die Studienlage und die erstellten Meta-Analysen 80
Tabelle 12: Ereignisse, Myokardinfarkt 86
Tabelle 13: Gesamtrate der Insulte, Überblick über die Studienlage und die erstellten Meta-Analysen 92
Tabelle 14: Ereignisse, Insult 101
Tabelle 15: Gesamtrate der Herzinsuffizienz, Überblick über die Studienlage und die erstellten Meta-Analysen 107
Tabelle 16: Ereignisse, Gesamtrate der Herzinsuffizienz 114
Tabelle 17: Kombinierte kardiovaskuläre Endpunkte, Überblick über die Studienlage und die erstellten Meta-Analysen 117
Tabelle 18: Ereignisse, terminale Niereninsuffizienz 128
Tabelle 19: Surrogatparameter für den Endpunkt „Notwendigkeit einer Dialyse- oder Nierentransplantationstherapie“: Änderung der GFR, Reduktion der GFR um 50 % und Änderung des Serumkreatinins 130
Tabelle 20: Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des SF-36 136
Tabelle 21: Diabetesinzidenz 142
Tabelle 22: Unerwünschte Ereignisse 149
Tabelle 23: Blutdruckänderung 166
Tabelle 24: Studien- und Publikationsqualität der eingeschlossenen Studien 169

Tabelle 25: Subgruppenergebnisse für den Faktor „Geschlecht“ 172

Tabelle 26: Subgruppenergebnisse für den Faktor „Alter“ 173

Tabelle 27: Subgruppenergebnisse für den Faktor „Diabetes mellitus“ 182

Tabelle 28: Subgruppenergebnisse für den Faktor „ethnische Herkunft“ 185

Tabelle 29: Übersichtstabelle zu Hypertoniefolgekomplikationen, sowie zum Überschreiten der Blutzuckerdiagnosegrenze für Diabetes mellitus und zur Blutdrucksenkung 202

Tabelle 30: Blutdruckwerte in den Subgruppen der ALLHAT-Studie für den Vergleich Schwarze und Nichtschwarze (Diuretika vs. ACE-Hemmer) 206

Tabelle 31: Relevante Kriterien für den Einschluss von Studien in den Bericht A05-09 und von weiteren systematischen Übersichten und Leitlinien 217

Tabelle 32: Diabetesinzidenz in der ALLHAT-Studie, Ergebnisse aus der Post-hoc-Auswertung 2006 221

Tabelle 33: Anfrage an Autoren und deren Antworten 318

Tabelle 34: Bedeutsame, aber ausgeschlossene Studien mit Ausschlussgrund 323

Tabelle 35: Definition „kardiovaskulärer Endpunkt“ in der Meta-Analyse 332

Tabelle 36: Übersicht über vorhandene Ergebnisse nach Geschlecht 342

Tabelle 37: Ereignisse bzw. Raten für die Subgruppen nach Geschlecht 343

Tabelle 38: Übersicht über vorhandene Ergebnisse zu den verschiedenen Altersgruppen der Patienten 347

Tabelle 39: Ereignisse bzw. Raten für die verschiedenen Altersgruppen der Patienten 348

Tabelle 40: Übersicht über vorhandene Ergebnisse zu Patienten mit und ohne Diabetes mellitus 353

Tabelle 41: Ereignisse bzw. Raten für die Subgruppe der Patienten mit und ohne Diabetes mellitus 354

Tabelle 42: Übersicht über vorhandene Ergebnisse zu Patienten nach ethnischer Herkunft 360

Tabelle 43: Ereignisse bzw. Raten für die Subgruppe der Patienten nach ethnischer Herkunft 361

Tabelle 44: Gesamtübersicht über patientenrelevante Therapieziele in den eingeschlossenen Studien 365

Tabelle 45: Gegenüberstellung der Ergebnisse aus direkten und indirekten Vergleichen für den Endpunkt „Gesamtmortalität“ 404

Tabelle 46: Gegenüberstellung der Ergebnisse aus direkten und indirekten Vergleichen für den Endpunkt „Insult“ 405

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Bibliografische Literaturrecherche nach Primär- und Sekundärliteratur, Literaturscreening, endgültiger Studienpool für die Nutzenbewertung 23

Abbildung 2: Meta-Analyse Diuretika vs. Beta-Blocker, Gesamtmortalität 70

Abbildung 3: Meta-Analyse Diuretika vs. Beta-Blocker, Gesamtmortalität; Modell mit festen Effekten, Sensitivitätsanalyse ohne MRC-TMH-Studie 71

Abbildung 4: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Gesamtmortalität; Modell mit festen Effekten 72

Abbildung 5: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne ALLHAT, Gesamtmortalität; Modell mit festen Effekten 72

Abbildung 6: Meta-Analyse Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer, Gesamtmortalität 73

Abbildung 7: Meta-Analyse der ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, Gesamtmortalität; Modell mit festen Effekten 74

Abbildung 8: Meta-Analyse ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne ALLHAT, Gesamtmortalität; Modell mit festen Effekten 74

Abbildung 9: Meta-Analyse der Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten, Gesamtmortalität; Modell mit festen Effekten 75

Abbildung 10: Zusammenfassende Darstellung aller vergleichenden Studien (inkl. Meta-Analysen oder Präsentation der Einzelstudien), Gesamtmortalität..... 76

Abbildung 11: Meta-Analyse Diuretika vs. Beta-Blocker, Gesamtrate der Myokardinfarkte 81

Abbildung 12: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Gesamtrate der Myokardinfarkte; Modell mit festen Effekten 82

Abbildung 13: Meta-Analyse ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, Gesamtrate der Myokardinfarkte 83

Abbildung 14: Zusammenfassende Darstellung aller vergleichenden Studien (inkl. Meta-Analysen oder Präsentation der Einzelstudien), Gesamtrate der Myokardinfarkte 85

Abbildung 15: Meta-Analyse Diuretika vs. Beta-Blocker, Gesamtrate der Insulte 93

Abbildung 16: Meta-Analyse Diuretika vs. Beta-Blocker, Gesamtrate der Insulte; Sensitivitätsanalyse ohne MRC-TMH-Studie 94

Abbildung 17: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Gesamtrate der Insulte; Modell mit festen Effekten 95

Abbildung 18: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne ALLHAT, Gesamtrate der Insulte; Modell mit festen Effekten 95

Abbildung 19: Meta-Analyse Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer, Gesamtrate der Insulte; Modell mit festen Effekten 96

Abbildung 20: Meta-Analyse ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, Gesamtrate der Insulte 98

Abbildung 21: Meta-Analyse Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten, Gesamtrate der Insulte 99

Abbildung 22: Zusammenfassende Darstellung aller vergleichenden Studien (inkl. Meta-Analysen oder Präsentation der Einzelstudien), Gesamtrate der Insulte 100

Abbildung 23: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Gesamtrate der Herzinsuffizienz; Modell mit festen Effekten 108

Abbildung 24: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne ALLHAT, Gesamtrate der Herzinsuffizienz; Modell mit festen Effekten 108

Abbildung 25: Meta-Analyse Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer, Gesamtrate der Herzinsuffizienz; Modell mit festen Effekten 109

Abbildung 26: Meta-Analyse ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, Gesamtrate der Herzinsuffizienz; Modell mit festen Effekten 110

Abbildung 27: Meta-Analyse ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne ALLHAT, Gesamtrate der Herzinsuffizienz; Modell mit festen Effekten 110

Abbildung 28: Meta-Analyse Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten, Gesamtrate der Herzinsuffizienz; Modell mit zufälligen Effekten 111

Abbildung 29: Meta-Analyse Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten, Gesamtrate der Herzinsuffizienz; Modell mit festen Effekten 112

Abbildung 30: Zusammenfassende Darstellung aller vergleichenden Studien (inkl. Meta-Analysen oder Präsentation der Einzelstudien), Gesamtrate der Herzinsuffizienz 113

Abbildung 31: Meta-Analyse Diuretika vs. Beta-Blocker, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt 119

Abbildung 32: Meta-Analyse Diuretika vs. Beta-Blocker, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt; Modell mit festen Effekten, Sensitivitätsanalyse ohne MRC-TMH-Studie 119

Abbildung 33: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt; Modell mit zufälligen Effekten 120

Abbildung 34: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne ALLHAT, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt 121

Abbildung 35: Meta-Analyse ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt 122

Abbildung 36: Meta-Analyse ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne ABCD-Studie, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt; Modell mit festen Effekten 123

Abbildung 37: Meta-Analyse Diuretika vs. Beta-Blocker, Gesamtmortalität, mittleres Alter in den Studien < 65 Jahre, Modell mit festen Effekten 174

Abbildung 38: Meta-Analyse Diuretika vs. Beta-Blocker, Insult, mittleres Alter in den Studien < 65 Jahre 174

Abbildung 39: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Gesamtmortalität, Nichtdiabetiker 176

Abbildung 40: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Gesamtmortalität, Diabetiker, Modell mit zufälligen Effekten 176

Abbildung 41: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Insulte, Nichtdiabetiker, Modell mit festen Effekten 177

Abbildung 42: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Insulte, Diabetiker, Modell mit festen Effekten, ... 177

Abbildung 43: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Herzinsuffizienz, Nichtdiabetiker 178

Abbildung 44: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Herzinsuffizienz, Diabetiker, Modell mit festen Effekten 178

Abbildung 45: Meta-Analyse ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, Gesamtmortalität, Nichtdiabetiker, Modell mit festen Effekten 180

Abbildung 46: Meta-Analyse ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, Gesamtmortalität, Diabetiker, Modell mit zufälligen Effekten 180

Abbildung 47: Meta-Analyse ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, Herzinsuffizienz, Nichtdiabetiker, Modell mit festen Effekten 181

Abbildung 48: Meta-Analyse ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, Herzinsuffizienz, Diabetiker, Modell mit festen Effekten 181

Abbildung 49: Zusammenfassende Darstellung aller vergleichenden Studien Diuretika vs. andere Antihypertensiva der ersten Wahl (inkl. Meta-Analysen oder Präsentation der Einzelstudien) 190

Abbildung 50: Zusammenfassende Darstellung aller vergleichenden Studien Beta-Blocker vs. andere Antihypertensiva der ersten Wahl (inkl. Meta-Analysen oder Präsentation der Einzelstudien) 192

Abbildung 51: Zusammenfassende Darstellung aller vergleichenden Studien ACE-Hemmer vs. andere Antihypertensiva der ersten Wahl (inkl. Meta-Analysen oder Präsentation der Einzelstudien) 194

Abbildung 52: Zusammenfassende Darstellung aller vergleichenden Studien Kalziumantagonisten vs. andere Antihypertensiva der ersten Wahl (inkl. Meta-Analysen oder Präsentation der Einzelstudien). 196

Abbildung 53: Zusammenfassende Darstellung aller vergleichenden Studien Angiotensin-II-Antagonisten vs. andere Antihypertensiva der ersten Wahl (inkl. Meta-Analysen oder Präsentation der Einzelstudien) 198

Abbildung 54: Netzwerk der 5 Wirkstoffgruppenvergleiche 223

Abbildung 55: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne VHAS, SHELL, Gesamtmortalität; Modell mit festen Effekten 338

Abbildung 56: Meta-Analyse ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne VHAS, SHELL, Gesamtmortalität; Modell mit festen Effekten 338

Abbildung 57: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne VHAS, SHELL, Gesamtrate der Myokardinfarkte; Modell mit festen Effekten 339

Abbildung 58: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne VHAS, SHELL, Gesamtrate der Insulte; Modell mit festen Effekten 339

Abbildung 59: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne VHAS, SHELL, Gesamtrate der Herzinsuffizienz; Modell mit festen Effekten 340

Abbildung 60: Meta-Analyse ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne JMIC-B, Gesamtrate der Herzinsuffizienz; Modell mit festen Effekten 340

Abbildung 61: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne VHAS, SHELL, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt 341

Abbildung 62: Meta-Analyse ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne JMIC-B, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt 341

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Bedeutung
AASK	The African American Study of Kidney Disease and Hypertension
ABCD	The Appropriate Blood Pressure Control in Diabetes Trial
ACE	Angiotensinkonversionsenzym
AH	Antihypertensivum
ALLHAT	The Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial
AM	Amlodipin
ANBP-2	Second Australian National Blood Pressure Study
AP	Angina pectoris
AT2-A	Angiotensin-II-Antagonist
ASCOT-BPLA	The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Blood Pressure Lowering Arm
At	Atenolol
AV-Block	atrioventrikulärer Block
BD	Blutdruck
BHS	British Hypertension Society
BMI	Body-Mass-Index
CABG	koronare Bypassoperation (coronary artery bypass graft)
CAPPP	The Captopril Prevention Project
Ch	Chlorthalidon
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 Erkrankung (cardiovascular disease)
DBD	diastolischer Blutdruck
DM	Diabetes mellitus
EKG	Elektrokardiogramm
ELSA	The European Lacidipine Study on Atherosclerosis
EMEA	European Medicines Agency
En	Enalapril

Abkürzung	Bedeutung
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
HDL	High Density Lipoprotein
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
La	Lacidipin
Li	Lisinopril
LIFE	The Losartan Intervention For Endpoint Reduction in Hypertension Study
Lo	Losartan
LOCF	Last observation carried forward
LVH	linksventrikuläre Hypertrophie
max.	maximal
MCS	Mental Composite Scores
Me	Metoprolol
MHC	Mental Health Composite Score
MI	Myokardinfarkt

Abkürzung	Bedeutung
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
MRC-TMH	Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults
N	Patientenzahl
NHS	National Health System
Ni	Nisoldipin
NICE	National Institute for Health and Clinical Excellence
NICS-EH	National Intervention Cooperative Study in Elderly Hypertensives Study
NORDIL	The Nordic Diltiazem study
NYHA	New York Heart Association
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PCS	Ware Physicals Score
PHC	Physical Health Composite Score
PJ	Patientenjahre
PRIND	prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit
PROBE	prospective randomized open-label with blinding of endpoint
PTCA	perkutane transluminale koronare Angioplastie
QoL	Quality of Life
Ra	Ramipiril
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

Abkürzung	Bedeutung
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
S-Kreatinin	Serumkreatinin
STOP-2	Swedish Trial in Old Patients with Hypertension-2 study
tgl.	täglich
TIA	transitorisch ischämische Attacke
tödl.	tödlich
UE	unerwünschte Ereignisse
UKPDS-39	The United Kingdom Prospective Diabetes Study
VALUE	The Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation trial
VHFA	Vorhofflimmerarrhythmie
VHAS	The Verapamil in Hypertension and Atherosclerosis Study
WHO	World Health Organization
WMD	Weighted mean difference (gewichtete Mittelwertdifferenz)
ZNS	zentrales Nervensystem

1 Hintergrund

Seit den 1990er-Jahren sinkt in Deutschland die Sterblichkeit für kardiovaskuläre 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 Bundesgesundheitssurveys 1998 erhobenen Daten beträgt die Hypertonieprävalenz in Deutschland bei Erwachsenen 55 % (Frauen 50 %, Männer 60 %) [3,4]. Mehr als 90 % dieser Patienten haben eine essentielle Hypertonie. Eine essentielle Hypertonie wird diagnostiziert, wenn bei mindestens 2 Gelegenheitsblutdruckmessungen an 2 unterschiedlichen Tagen Blutdruckwerte von ≥ 140 mm Hg systolisch und / oder ≥ 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, sogenannte 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 die Morbidität und Mortalität haben können [8-13]. Einige Antihypertensiva mussten sogar wegen schwerwiegender Nebenwirkungen oder Interaktionen vom Markt genommen werden [14] oder werden nicht mehr als Therapeutika der ersten Wahl angesehen [10]. Daher reicht für die therapeutische Entscheidung der alleinige Nachweis der Blutdruckreduktion nicht aus. Zur Beurteilung des patientenrelevanten Nutzens muss zumindest für jede Wirkstoffgruppe (und optimalerweise für jeden einzelnen Wirkstoff) der positive Effekt hinsichtlich der Reduktion der Mortalität oder Morbidität gezeigt werden, der vor allem die Bluthochdruckfolgen wie Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Schlaganfall und Nierenversagen einschließt. Da der Nutzen bestimmter antihypertensiver Wirkstoffgruppen gut belegt ist, ist für die praktische klinische Entscheidung nicht relevant, wie die Antihypertensiva im Vergleich zu Placebo oder zu keiner Behandlung wirken, sondern ob sie besser oder schlechter als oder gleich gut wie bereits ausreichend untersuchte Antihypertensiva wie z. B. die Thiaziddiuretika 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 wie Diuretika, Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten und Angiotensin-II-Antagonisten [5,6,15,16] vor allem die Betrachtung der Ergebnisse von Verum-Verum-Vergleichsstudien, d. h. der Untersuchung einer 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. Das National Institute for Health and Clinical Excellence (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] empfiehlt in ihren Leitlinien 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 schätzungsweise der Hälfte der Patienten nach 5 Jahren 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.

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.

In dem vorliegenden Bericht soll dabei der Zusatznutzen dieser Wirkstoffe beschrieben werden, also der positive zusätzliche patientenrelevante Effekt, der sich aus dem Vergleich von als nützlich belegten Interventionen ergibt.

Die vorliegende Untersuchung soll die für den Versorgungsalltag wichtige Frage beantworten, inwieweit der Nutzen einer medikamentösen Blutdrucksenkung von der Wahl des ersten Wirkstoffes in der jeweiligen Entscheidungssituation abhängt. „Therapie der ersten Wahl“ bedeutet, dass die Therapie primär als Monotherapie mit jener Wirkstoffgruppe durchgeführt werden sollte, für die in einer vergleichenden Nutzenbewertung der größte patientenrelevante Nutzen gezeigt wird. Die Therapie der ersten Wahl bezieht sich somit nicht notwendigerweise auf eine erstmalige pharmakologische antihypertensive Therapie. In dieser Hinsicht ist es auch nicht von Relevanz, ob die Ergebnisse der Nutzenbewertung gängigen Therapieschemata entsprechen.

Ziel des vorliegenden Berichts ist es, die Effekte einzelner Wirkstoffgruppen zu untersuchen, die zunächst als Monotherapie am Anfang eines Therapieschemas stehen können. Dabei sind später Ergänzungen, Erweiterungen oder Änderungen der Therapie möglich.

Es ist weder Ziel der vorliegenden Untersuchung, die Frage nach Kombinationstherapien verschiedener Wirkstoffgruppen zu beantworten, noch Aussagen hinsichtlich möglicher Präferenzen für eine Mono- oder Kombinationstherapie als Therapie der ersten Wahl zu treffen. Eine Leitlinie für die Behandlung mit Arzneimitteln zu erstellen ist ebenso nicht Ziel dieser Nutzenbewertung, die sich auf eine definierte Fragestellung konzentriert und daher zu den beschriebenen methodischen Festlegungen kommt.

3 Projektablauf

3.1 Verlauf des Projekts

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 erfolgte mit dem G-BA am 22.02.2005.

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 1.0 vom 24.08.2005 wurde am 01.09.2005 im Internet veröffentlicht und um 2 Amendments ergänzt (Amendment 1 vom 13.02.2006 [19], Amendment 2 vom 10.07.2006 [20]). Am 21.02.2007 wurde der Vorbericht in der Version 1.0 im Internet veröffentlicht. Zum Vorbericht konnten bis zum 21.03.2007 Stellungnahmen eingereicht werden. Dies betraf auch die methodischen Aspekte des Berichts. Die wissenschaftliche mündliche Erörterung zum Vorbericht A05-09 in der Version 1.0, die am 05.06.2007 durchgeführt wurde, war in einen Abschnitt zum methodischen Teil und einen Abschnitt zu den Ergebnissen unterteilt.

Während der Auftragsbearbeitung wurden mit Wirkung vom 19.12.2006 die allgemeinen Institutsmethoden dahin gehend geändert, dass regelhaft eine Anhörung nicht nur zum Vorbericht, sondern auch zu Berichtsplänen durchgeführt wird. Dieses Vorgehen ist mit Wirkung vom 01.04.2007 durch das Gesetz zur Stärkung des Wettbewerbs in der gesetzlichen Krankenversicherung (GKV-WSG) festgeschrieben worden. Hieraus leitete sich die Notwendigkeit der Festlegung von Übergangsbestimmungen zu laufenden Projekten ab, deren Berichtsplan vor dem 19.12.2006 veröffentlicht worden war. Der Bericht A05-09 gehört zu diesen Übergangsprojekten. Für den Bericht A05-09 wurde das Stellungnahmeverfahren zum Vorbericht in der Version 1.0 daher als Stellungnahmeverfahren zum Berichtsplan A05-09 in der Version 1.0 gewertet.

Insgesamt wurden 35 den formalen Anforderungen genügende Stellungnahmen abgegeben. Aufgrund der Stellungnahmen kam es zu einer Änderung des Berichtsplans (Version wie im Vorbericht 1.0 dargestellt). Die Version 2.0 des Berichtsplans beinhaltet die Änderungen, die sich durch die Stellungnahmen ergeben haben. Die Stellungnahmen und die Dokumentation der Erörterung sind in einem gesonderten Dokument („Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan“ [21]) im Internet zusammen mit dem Berichtsplan Version 2.0 [22] seit dem 03.12.2007 veröffentlicht.

Die vorläufige Bewertung, der Vorbericht Version 2.0, wurde am 18.09.2008 im Internet publiziert. Zu diesem Vorbericht konnten bis einschließlich 17.10.2008 Stellungnahmen von allen interessierten Personen, Institutionen und Gesellschaften, einschließlich Privatpersonen, Fachgesellschaften und Industrieunternehmen abgegeben werden. Unklare Aspekte aus den Stellungnahmen wurden dann am 11.12.2008 in einer wissenschaftlichen Erörterung hinsichtlich ihrer Relevanz für den Abschlussbericht mit den Stellungnehmenden diskutiert.

Im Anschluss an die wissenschaftliche Erörterung erstellte das IQWiG den vorliegenden Abschlussbericht, der 8 Wochen nach Übermittlung an den G-BA auf der Website des IQWiG veröffentlicht wird. Die zum Vorbericht eingegangenen Stellungnahmen und das Protokoll der wissenschaftlichen Erörterung werden in einem gesonderten Dokument „Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht“ zeitgleich mit dem Abschlussbericht auf der Website des IQWiG bereitgestellt.

3.2 Zusammenfassung der Änderungen im Vergleich zum Vorbericht 2.0

Durch die Stellungnahmen und die wissenschaftliche Erörterung ergaben sich im Abschlussbericht einige Präzisierungen im Ergebnisteil, ohne dass dies zu inhaltlichen Änderungen der Aussagen geführt hat. Des Weiteren wurde die Diskussion um die Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht 2.0 ergänzt.

4 Methoden

Die Methoden zur Erstellung des vorliegenden Berichtes wurden im Berichtsplan Version 2.0 vom 21.11.2007 [22] vorab festgelegt. Sofern sich im Verlauf der Berichterstellung diesbezüglich Änderungen ergeben haben, sind diese in Abschnitt 4.5 dargestellt.

4.1 Kriterien für den Einschluss von Studien in die Untersuchung

Nachfolgend sind die Kriterien genannt, die Voraussetzung für den Einschluss einer Studie waren (Einschlusskriterien) oder zu einem Ausschluss aus der weiteren Bewertung geführt haben (Ausschlusskriterien).

4.1.1 Population

In die Nutzenbewertung eingeschlossen wurden Studien mit Patienten (Alter bei Studienbeginn ≥ 18 Jahre) mit essentieller (primärer) arterieller Hypertonie, also mit dauerhaft erhöhten Blutdruckwerten, definiert als mehrfach und an verschiedenen Tagen erhöhter systolischer Blutdruck ≥ 140 mm Hg und / oder diastolischer Blutdruck ≥ 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 (RR-Monitoring) galten die von der ESH 2003 definierten niedrigeren diagnostischen Grenzwerte (Selbstmessung: systolischer Blutdruck ≥ 135 mm Hg und / oder diastolischer Blutdruck ≥ 85 mm Hg; 24-Stunden-RR-Monitoring: systolischer Blutdruck ≥ 125 mm Hg und / oder diastolischer Blutdruck ≥ 80 mm Hg) [6].

4.1.2 Intervention und Vergleichsbehandlung

Es wurden Studien mit in Deutschland zugelassenen Wirkstoffen eingeschlossen, unabhängig davon, ob diese als Monosubstanzen oder als Kombinationspräparate zugelassen sind. Maßgeblich war, dass die untersuchten Substanzen in Deutschland zugelassen sind. Weiter wurden Studien mit den in der Nutzenbewertung betrachteten Wirkstoffen unabhängig von der verwendeten Galenik oder Dosis eingeschlossen.

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 sein.

Studien mit prospektiv im Studienprotokoll geplanter Überkreuzeskalation der in der Studie primär untersuchten Wirkstoffgruppen wurden eingeschlossen, sofern die Therapie mit einer Monotherapie begonnen wurde.

Es wurden Studien mit a priori ungleich geplanten Eskalationsschemata der Therapien ausgeschlossen, da sie keinen zuverlässigen Vergleich der Effekte der Initialtherapie in den jeweiligen Studienarmen erlauben. Dies galt allerdings nicht, wenn dies nachweislich auf maximal 5 % der Patienten der ungleich geplanten Gruppe zutraf.

4.1.3 Zielgrößen

Für die Untersuchung wurden folgende Zielgrößen verwendet, die eine Beurteilung 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 Nierentransplantations-therapie) und Verschlechterung der Nierenfunktion (als Surrogat für terminale Niereninsuffizienz)
- Krankenhausaufenthalte, generell
- gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens) und Therapiezufriedenheit
- sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Um einerseits die Übersichtlichkeit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu bewahren und andererseits die Patientenrelevanz zu berücksichtigen, wurden folgende Endpunkte ausführlich erfasst, metaanalytisch betrachtet und interpretiert:

- Gesamtmortalität
- Myokardinfarkt, tödlich, nicht tödlich

- Insult, tödlich, nicht tödlich
- Gesamtrate der Herzinsuffizienz
- Gesamtrate der kombinierten kardiovaskulären Endpunkte

Die Auswahl der genannten Endpunkte begründet sich darin, dass für die 4 erstgenannten Endpunkte eine weitgehend uniforme Definition und damit eine Vergleichbarkeit über sämtliche Studien hinweg zu erwarten war. Dieses Vorgehen lehnt sich an die Vorgehensweise des NICE [17] an.

Um die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität in ihrer Gesamtheit abzubilden, wurde zusätzlich ein kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulären Ereignissen betrachtet.

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 Surrogatparameter für den Endpunkt „Notwendigkeit einer Dialyse- oder Nierentransplantationstherapie“ wurde eine Verschlechterung der Nierenfunktion anhand der Änderung der glomerulären Filtrationsrate (GFR) oder des Serumkreatinins, wenn diese über einen ausreichend langen Zeitraum [23] dokumentiert war, betrachtet. Aufgrund der hohen Variabilität der GFR-Messungen und aufgrund der Tatsache, dass innerhalb der ersten Monate nach Beginn einer Intervention die Änderung nicht repräsentativ für den Langzeiteffekt ist, musste die Änderung der GFR über die Zeit detailliert mit mehrfacher Messung dargestellt sein [24]. Eine kategoriale Endpunktoperationalisierung einer relativen Änderung dieser Nierenfunktionsparameter wurde nur akzeptiert, wenn der Beobachtungszeitraum mindestens 2 Jahre betrug. Auf die ursprüngliche Festlegung (Berichtsplan 2.0) auf eine Mindeständerung (z. B. Reduktion der GFR um 50 % oder Verdoppelung des Serumkreatinins) wurde jedoch verzichtet, da sich solche relativen Änderungen unter bestimmten Annahmen theoretisch ineinander umrechnen lassen, sodass die Relevanz fester Grenzwerte eingeschränkt ist.

Zur Bestimmung der GFR war sowohl eine Berechnung mittels der Cockcroft- oder der Modification-of-Diet-in-Renal-Disease-(MDRD)-Formel als auch eine Messung (24-h-Kreatininclearance oder mittels exogener Substanzen) zulässig.

Die Proteinurie bzw. Albuminurie wird zum aktuellen Zeitpunkt nicht als valider Surrogatparameter für die Progression der Niereninsuffizienz bzw. die terminale Niereninsuffizienz angesehen [24].

4.1.4 Studientypen

Randomisierte kontrollierte Studien (RCTs) 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. Es ist nicht wahrscheinlich, dass aus nicht randomisierten Studien der zu erwartende, maximal relativ kleine Unterschied zwischen den Wirkstoffgruppen zuverlässig abgeleitet werden kann.

Für alle genannten Therapieziele und Interventionen ist eine Evaluation im Rahmen von randomisierten kontrollierten Studien möglich und praktisch durchführbar.

Für den zu erstellenden Bericht wurden daher ausschließlich RCTs als relevante wissenschaftliche Literatur in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

4.1.5 Sonstige Studiencharakteristika

Bezüglich Morbidität und Mortalität sind insbesondere Studien mit ausreichender Patientenzahl und Studiendauer relevant. Es sollten daher nur Studien mit einer Mindestbeobachtungszeit von 1 Jahr und einer Mindestpatientenzahl von 500 Patienten je Untersuchungsgruppe oder 1000 Patientenjahren je Untersuchungsgruppe berücksichtigt werden.

4.1.6 Ein- / Ausschlusskriterien

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

Einschlusskriterien	
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 ≥ 18 Jahre
E8	Publikationssprache Deutsch, Englisch, Französisch, Italienisch, Niederländisch, Portugiesisch oder Spanisch

Ausschlusskriterien	
A1	Studie bei Patienten mit sekundärer Hypertonie (Bluthochdruck mit bekannter organischer Ursache)
A2	Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation
A3	Abstractpublikationen ohne Volltext[a]
A4	Studien mit Schwangeren
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 [25] genügt und eine Bewertung der Studie ermöglicht.	

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:

- bibliografische 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 bibliografischen Datenbanken finden sich in Anhang A. Die Suche erfolgte in 4 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)

- zweite Nachrecherche nach Primärliteratur am 03.10.2007 für den Zeitraum 08/2006 bis 09/2007 (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL) und dritte Nachrecherche am 06.12.2007 für den Zeitraum 08/2007 bis 11/2007 (MEDLINE, EMBASE, CENTRAL)

Die Suche nach relevanten Sekundärpublikationen (systematische Übersichten, HTA-Berichte, Meta-Analysen) erfolgte in den Datenbanken MEDLINE und EMBASE parallel zur Suche nach relevanter Primärliteratur mittels geeigneter Formulierung der Suchstrategie (siehe Anhang A). Zusätzlich wurde eine Suche in den spezialisierten Datenbanken Cochrane Database of Systematic Reviews (Cochrane Reviews), Database of Abstracts of Reviews of Effects (Other Reviews) und Health Technology Assessment Database (Technology Assessments) vorgenommen (Erstrecherche und Nachrecherche wie oben).

4.2.2 Suche nach weiteren publizierten und nicht publizierten Studien

Es erfolgte keine weitere Recherche nach publizierten und nicht publizierten Studien.

4.2.3 Identifizierung relevanter Studien

Erstrecherche 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 Abstractscreening der Ergebnisse der Recherche in bibliografischen Datenbanken und der Ergebnisse der Recherche in Literaturverzeichnissen von relevanten Sekundärpublikationen

Die durch die Suche in bibliografischen 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 zu Studien kontaktiert, wenn im Lauf der Bewertung Fragen zu eingeschlossenen Studien aufgeworfen wurden, die anhand der Publikationen nicht beantwortet werden konnten.

4.2.5 Informationen aus der Anhörung zum Berichtsplan und zum Vorbericht

Im Anschluss an die Veröffentlichung des Vorberichts Version 2.0 erfolgte eine schriftliche Anhörung mittels schriftlicher Stellungnahmen, die sich u. a. auch auf die Vollständigkeit der Informationsbeschaffung beziehen konnte. Die Stellungnehmenden zum Vorbericht 2.0 verwiesen auf weitere Studien, die nach ihrer Ansicht in den Bericht einzuschließen seien. Diese Studien wurden hinsichtich der Erfüllung der Ein- und Ausschlusskriterien für den vorliegenden Bericht überprüft und werden in Kapitel 6 diskutiert.

Die Anhörung zum Berichtsplan 1.0 diente bereits der Informationsbeschaffung.

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 „groben Mängeln“ ist die Gesamtaussage der Studie infrage zu stellen, da eine Behebung der Mängel möglicherweise zu anderen Schlussfolgerungen führen würde.

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

Die Informationen wurden einer Informationssynthese und -analyse, wenn möglich unter Zuhilfenahme der unten beschriebenen Werkzeuge, unterzogen. Eine abschließende zusammenfassende Bewertung der Informationen erfolgte darüber hinaus in jedem Fall.

Für diese Nutzenbewertung wurde ein Klasseneffekt für die jeweiligen Wirkstoffe einer Wirkstoffgruppe angenommen, solange in den vorliegenden Ergebnissen keine klare Evidenz, die dieser Annahme widerspricht, vorhanden war. Es wurden daher gemeinsame Analysen für Wirkstoffgruppen durchgeführt. Zusätzlich wurde beim Vorliegen bedeutsamer Heterogenität die Bewertung innerhalb einer Wirkstoffgruppe differenziert nach Wirkstoffen vorgenommen. Es wurde darüber hinaus aufgeführt, für welche Wirkstoffe Studien zu ihren Effekten auf die Morbidität und Mortalität vorlagen.

4.4.1 Charakterisierung der Studien

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

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

Die Studienpopulationen wurden durch demografische 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 wurden 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 wurden deren primäre sowie weitere, für den Bericht relevante sekundäre Zielkriterien dargestellt. Angaben zum Blutdruck wurden als Maß für die langfristige Blutdrucksenkung zur Interpretation der Ergebnisse bezüglich der Therapieziele

aufgeführt. Der Blutdruck wurde jedoch nicht als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte verwendet.

4.4.2 Gegenüberstellung der Ergebnisse der Einzelstudien

Die Ergebnisse der einzelnen Studien wurden 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

Therapieziel	**Zielgröße**
Gesamtmortalität	Gesamtmortalität
kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität	kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt[a]
kardiale Morbidität und Mortalität	schwere kardiale Komplikationen: • Myokardinfarkt, tödlich, nicht tödlich • Gesamtrate Herzinsuffizienz
zerebrale Morbidität und Mortalität	schwere zerebrale Komplikationen: • Insult, tödlich, nicht tödlich
gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Morbidität und Mortalität	gefäßbedingte nichtkardiale und nichtzerebrale Komplikationen: • nicht ausreichend Daten für eine Bewertung verfügbar
terminale Niereninsuffizienz (Notwendigkeit einer Dialyse- oder Nierentransplantationstherapie)	terminale Niereninsuffizienz: • Tod durch Nierenerkrankung • Nierentransplantation • Beginn einer (Langzeit-)Dialyse • Änderung der glomerulären Filtrationsrate (Surrogat) • Änderung des Serumkreatinins (Surrogat)
Krankenhausaufenthalte	Krankenhausbehandlung, Häufigkeit und Dauer: • keine Daten verfügbar
gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens) und Therapiezufriedenheit	gesundheitsbezogene Lebensqualität: • Health Related Quality of Life Score (HRQoLS) • Physical Health Composite Score (PHC) des SF-36-Fragebogens • Mental Health Composite Score (MHC) des SF-36-Fragebogens Aktivitäten des täglichen Lebens: • Barthel-Index

(Fortsetzung)

Tabelle 1 (Fortsetzung): Gegenüberstellung Therapieziele und Zielgrößen

Therapieziel	Zielgröße
sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen	unerwünschte Ereignisse: • Diabetesmanifestation • sexuelle Funktionsstörung • Gesamtrate unerwünschter Ereignisse • schwerwiegende unerwünschte Ereignisse • Studienabbruch wegen unerwünschter Ereignisse • kardiovaskuläre unerwünschte Ereignisse • abdominale unerwünschte Ereignisse • pulmonale unerwünschte Ereignisse / unerwünschte Ereignisse der Atemwege • unerwünschte Ereiginisse des Befindens • Allergien • pathologische Laborwerte • sonstige unerwünschte Ereignisse
a: Aufgrund methodischer Probleme, wie in Abschnitt 5.3.2.4 beschrieben, wird dieser Endpunkt als nicht fazitrelevant betrachtet.	

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

Weitere Daten zu patientenrelevanten Endpunkten, z. B. nur in einzelnen Publikationen auftretende Endpunkte, wurden im vorliegenden Bericht nicht im Detail berücksichtigt, um die Übersichtlichkeit und Interpretierbarkeit der Ergebnisse zu bewahren. In Anhang K werden diese einzelnen Daten aufgeführt. Eine Ausnahme davon bildet die Lebensqualität (inkl. Aktivitäten des täglichen Lebens), die – obwohl nur in 2 Studien berichtet – im Ergebnisteil des vorliegenden Berichts präsentiert wird. Dieser Endpunkt ist von besonderer Patientenrelevanz und wird, im Gegensatz zu weiteren kardialen und nichtkardialen Ereignissen, nicht in anderen Endpunkten mit berichtet.

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 primäre Analyse wurde ein Modell mit festen Effekten verwendet. Bei Hinweisen auf eine mögliche Heterogenität der Einzelstudienergebnisse ($I^2 > 0$ [26]) wurden zusätzlich Modelle mit zufälligen Effekten gerechnet (siehe Abschnitt 4.4.4 „Sensitivitätsanalyse“). Für die statistische Auswertung wurden primär die Ergebnisse aus ITT-Analysen, wie sie in den Publikationen beschrieben wurden, verwendet. Trat in den Meta-Analysen eine qualitative oder eine quantitativ relevante Heterogenität auf ($I^2 > 50\,\%$ bzw. $p < 0{,}2$ bei einem

statistischen Interaktionstest [27]), ohne dass diese ausreichend erklärt werden konnte, wurde i. d. R. von einem Poolen der Ergebnisse abgesehen und die Abbildung ohne einen gemeinsamen Schätzer gezeigt. Es wurde jedoch weiterhin von „Meta-Analysen“ gesprochen.

Die Ergebnisse zu den einzelnen Endpunkten lagen in den Publikationen zumeist in Form der Anzahl an Ereignissen oder an Patienten mit Ereignis, zum Teil auch in Form von relativen Gruppenunterschieden – i. d. R. Hazard Ratios aus Überlebenszeitanalysen –, vor. Zunächst war die Verwendung des Hazard Ratios als Ereignismaß für eine Meta-Analyse geplant. Angaben zum Hazard Ratio lagen jedoch seltener vor als die Angaben zur Anzahl pro Gruppe (Vierfeldertafeln). Der Vergleich der in den Publikationen angegebenen Schätzer und der Konfidenzintervalle der Hazard Ratios mit den anhand der Vierfeldertafeln berechneten Statistiken für das relative Risiko lieferte in der Regel keine nennenswerten Abweichungen. Aus diesem Grund wurden die meisten Meta-Analysen anhand der Daten aus den Vierfeldertafeln durchgeführt. Im Falle von Abweichungen zwischen den Ergebnissen beider Berechnungsverfahren wurden die Statistiken für das Hazard Ratio in den Meta-Analysen berücksichtigt. Bei Vergleichen, für die lediglich eine Studie vorlag, sind die Statistiken, wie sie in den Publikationen aufgeführt werden, dargestellt.

Für die Meta-Analysen, in die ausschließlich Ergebnisse aus Vierfeldertafeln eingingen, wurde zunächst sowohl das relative Risiko als auch das Odds Ratio als Ereignismaß herangezogen. Im vorliegenden Bericht werden allerdings nur die Meta-Analysen mit dem relativen Risiko gezeigt, da die Meta-Analysen auf Basis von Odds Ratios keine Abweichungen ergaben. Bei kleinen Ereignisraten (< 1 %) und Homogenität ($I^2 = 0$) wurde das Ergebnis des Peto Odds Ratios präsentiert, bei heterogenen Ergebnissen wurde nur im Rahmen einer Sensitivitätsanalyse gerechnet und das Ergebnis im Text diskutiert. Bei Meta-Analysen, in die sowohl Ergebnisse aus Vierfeldertafeln als auch Ergebnisse für das Hazard Ratio eingingen, wurde jeweils der Logarithmus des relativen Effekts (relatives Risiko, Hazard Ratio) und der dazugehörige Standardfehler (beim Hazard Ratio anhand der Länge des Konfidenzintervalls bestimmt) berechnet und dies mithilfe der Inversen-Varianz-Methode [28] gepoolt. Alle statistischen Analysen wurden mit der Software der 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),
- sofern möglich, die in den Publikationen beschriebenen Per-Protokoll-Auswertungen (versus ITT-Auswertungen),
- die Art der Endpunkterhebung (primärer / sekundärer Endpunkt) sowie

- 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 damit die Möglichkeit Sensitivitätsanalysen durchzuführen nur vereinzelt gegeben war. Für einzelne Vergleiche lagen Studien verschiedener Qualität hinsichtlich biometrischer Aspekte vor. Die diesbezüglichen Sensitivitätsanalysen finden sich in Abschnitt 5.4 („Sensitivitätsanalysen"). Für die meisten Studien standen keine Ergebnisse einer Per-Protokoll-Auswertung zur Verfügung, sodass eine Sensitivitätsanalyse nach Auswertungsstrategie nicht möglich war. Eine Gegenüberstellung der Ergebnisse hinsichtlich der Erhebung als primäre bzw. sekundäre Zielgröße war nicht durchführbar, da lediglich insgesamt 5 Studien einen primären Endpunkt mit verwertbaren Informationen[1] definierten, der einem in dem vorliegenden Bericht als patientenrelevant betrachteten Endpunkt entsprach (2-mal Gesamtmortalität und Änderung der GFR-Rate, 1-mal Insulte). Die geplante Sensitivitätsanalyse, Ergebnisse von Meta-Analysen für Modelle mit festen Effekten denen mit zufälligen Effekten gegenüberzustellen, wurde durch eine Diskussion heterogener Ergebnisse ersetzt. Im Falle homogener Ergebnisse unterschieden sich die metaanalytischen Resultate praktisch nicht, bei heterogenen Ergebnissen lieferten beide Modelle nicht direkt vergleichbare Resultate. Vielmehr war es in diesem Fall notwendig, mögliche Gründe für die Heterogenität aufzuzeigen und zu diskutieren, ob ein Poolen der Ergebnisse überhaupt sinnvoll ist. 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.

Indirekte Vergleiche (Netzwerk-Meta-Analysen)

Für den Vorbericht 2.0 waren – soweit sinnvoll und durchführbar – indirekte Vergleiche als ergänzende Datenanalyse zusätzlich zu den direkten Vergleichen geplant. Die Ergebnisse wurden ergänzend in der Diskussion aufgeführt, um mögliche Aspekte, die den direkten Vergleichen nicht zu entnehmen waren, explorativ darzustellen. Für die indirekten Vergleiche kam zum einen das frequentistische Verfahren von Lumley [29], zum anderen der bayesianische Ansatz von Lu und Ades [30] zum Einsatz. Weitere Einzelheiten zur Methodik finden sich in der Diskussion des vorliegenden Berichtes.

Meta-Regressionsanalyse

Für den Vorbericht 2.0 war als ergänzende Datenanalyse eine Meta-Regressionsanalyse nach Nixon [31] – soweit sinnvoll und durchführbar – für das Kapitel „Diskussion" vorgesehen. Dieses Verfahren stellt eine Erweiterung von Netzwerk-Meta-Analysen dar, um auch

[1] Die in den Studien genannten primären kardiovaskulären Endpunkte waren für unsere Analysen nicht verwertbar.

Kovariablen (wie z. B. Blutdruckunterschiede) bei indirekten Vergleichen berücksichtigen zu können.

4.4.5 Subgruppenanalyse

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

- Geschlecht
- Alter
- Begleiterkrankungen (z. B. koronare Herzkrankheit [KHK], Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz)
- ethnische Zugehörigkeit
- sozioökonomischer Status
- Vergleichsbehandlungen (Diuretikum, Beta-Blocker, ACE-Hemmer, Kalziumantagonisten, Angiotensin-II-Antagonisten)
- Bluthochdruckdefinitionen zu Studienbeginn (z. B. ≥ 160/95 oder ≥ 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
- therapienaive und vorbehandelte Patienten

Nach Erstellung des Studienpools mit den in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien wurde ersichtlich, dass aufgrund der geringen Studienzahl in den einzelnen Wirkstoffgruppenvergleichen für die meisten Merkmale keine Subgruppenanalysen durchführbar waren. Lediglich für die Merkmale „Geschlecht“, „Alter“, „ethnische Zugehörigkeit“ und „Diabetes mellitus“ lagen für einen Teil der Studien Subgruppenergebnisse vor oder ließen sich durch eine entsprechende Kategorisierung der Studien selbst berechnen (siehe Abschnitt 5.5). Eine eigene Berechnung war möglich, wenn für ein Merkmal der Studienpool in Kategorien aufgeteilt werden konnte, z. B. Studien mit einem mittleren Alter der Patienten von weniger oder mehr als 65 Jahren. Anschließend wurde für jede Kategorie separat eine Meta-Analyse anhand der in der jeweiligen Kategorie enthaltenen Studien durchgeführt. Für den Fall, dass in einer Publikation studieninterne Subgruppenergebnisse für einen Endpunkt und Wirkstoffvergleich vorlagen, wurden ausschließlich diese Ergebnisse einbezogen. Bei Vorlage mehrerer Studien mit

Subgruppenergebnissen wurden diese metaanalytisch zusammengefasst. Es erfolgte in diesen Fällen keine darüber hinausgehende Kategorisierung und keine Einbeziehung weiterer Studien ohne Subgruppenergebnisse hinsichtlich der subgruppenbildenden Merkmale. Die Validität der studieninternen Subgruppenergebnisse aufgrund der durch die Randomisierung gesicherten Strukturgleichheit der Gruppen wäre potenziell durch die Einbeziehung der weiteren Studien stark eingeschränkt worden. Lediglich bei Merkmalen, für die keine studieninternen Subgruppenergebnisse vorlagen, wurden die Studien entsprechend dem Merkmal kategorisiert und die Ergebnisse gegenübergestellt.

Ein subgruppenspezifischer Effekt galt als nachgewiesen, wenn eine zum Niveau 5 % statistisch signifikante Interaktion vorlag. Für die Subgruppenergebnisse ohne Informationen zur Interaktion wurde geprüft, ob die 95 %-Konfidenzintervalle der Effekte jeder Subgruppe alle geschätzten Effekte der restlichen Subgruppen überdecken. War dies nicht der Fall, wurde ein Hinweis auf einen subgruppenspezifischen Effekt attestiert.

Für den Fall einer bedeutsamen Heterogenität ($I^2 > 50$ % bzw. $p < 0{,}2$ bei einem statistischen Interaktionstest) in einer Meta-Analyse erfolgte jeweils eine Diskussion, inwieweit die Ergebnisse der Subgruppenanalysen mögliche Erklärungen für das Auftreten der Heterogenität liefern.

4.5 Änderungen im Vergleich zum Berichtsplan

4.5.1 Änderungen während der Erstellung des Vorberichts

Im Lauf der Bearbeitung des Projekts ergaben sich, bis auf die bereits in den vorigen Abschnitten beschriebenen und begründeten Änderungen des Vorgehens bei der Nutzenbewertung im Vergleich zu der im Berichtsplan 2.0 dargestellten Methodik, überwiegend redaktionelle Änderungen. Inhaltliche Änderungen bezogen sich auf die folgenden Abschnitte:

- In Abschnitt 4.1.3 wurde die Zielgröße „terminale Niereninsuffizienz“ erweitert.
- Es erfolgte keine Beschränkung auf den Datenbestand der Cochrane Hypertension Review Group, sondern es wurden folgende Datenbanken durchsucht: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), HTA Database (HTA), NHS Economic Evaluation Database (NHS-EED), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE).

4.5.2 Änderungen nach Veröffentlichung des Vorberichts

Es wurden keine methodischen Änderungen vorgenommen.

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 bibliografischen 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 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 Übersichten 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 bibliografischen 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 Duplikatausschluss, weitere 497 Treffer. Die zweite Nachrecherche nach Primärliteratur erfolgte am 03.10.2007 für den Zeitraum 08/2006 bis 09/2007. Diese erbrachte, nach Ausschluss von Duplikaten, 1072 Treffer. Die dritte Nachrecherche am 06.12.2007 für den Zeitraum 08/2007 bis 11/2007 erbrachte, ebenfalls nach Ausschluss von Duplikaten, 291 Treffer.

Damit standen 4100 Zitate aus der Suche nach Primärstudien in Sekundärliteratur und in bibliografischen Datenbanken (Primärrecherche und 3 Nachrecherchen) für die Sichtung der Titel und Abstracts durch 2 Reviewer zur Verfügung. Von diesen wurden in der Folge zunächst 3955 Referenzen als nicht relevant bewertet.

Die Entscheidung über den Ein- oder Ausschluss der 145 verbliebenen Referenzen erfolgte auf Volltextebene und wurde wiederum von 2 Reviewern primär voneinander unabhängig und bei uneinheitlicher Bewertung im Konsens getroffen. 100 Zitate wurden nach Sichtung im

Volltext als nicht relevant beurteilt. Die Liste dieser Publikationen findet sich mit Angabe des jeweiligen Ausschlussgrundes in Anhang B.

2 Zitate waren keine Zeitschriftenzitate und konnten nicht im Volltext beschafft werden. Anhand anderer Publikationen zu diesen Studien konnten diese Zitate als sicher nicht relevant ausgeschlossen werden. Die beiden nicht beschaffbaren Publikationen sind in Abbildung 1 und in Anhang B unter dem Ausschlussgrund „A3“ aufgeführt.

Am Ende des Literaturscreening-Prozesses verblieben 16 randomisierte kontrollierte Studien (48 Publikationen, u. a. aus Handsuche nach weiteren Publikationen zu bereits identifizierten Studien), die als relevant eingestuft und im Bericht berücksichtigt wurden (vgl. Kapitel 8).

5.1.2 Informationen aus den Anhörungen

Aufgrund der Anhörung zum Berichtsplan 1.0 wurde die im bisherigen Vorbericht 1.0 eingeschlossene NICS-EH-Studie [32] aus dem aktuellen Bericht ausgeschlossen, da sie nicht den Einschlusskriterien entspricht. In der NICS-EH-Studie wurde die geforderte Mindestzahl von 500 Patienten pro Untersuchungsgruppe bzw. wurden die geforderten 1000 Patientenjahre pro Untersuchungsgruppe knapp nicht erreicht.

Durch die Stellungnahmen zum Berichtsplan 1.0 wurden bislang nicht publizierte Informationen zum Concealment der LIFE-Studie in Form einer E-Mail zur Verfügung gestellt. Diese Information wurde nun für den vorliegenden Bericht verwendet. Die E-Mail ist in Anhang E aufgeführt.

5.1.3 Anfrage an Autoren

Es wurden zu 15 Studien insgesamt 14 verschiedene Autoren angeschrieben. Eine Übersicht über die Autorenanfragen bietet Anhang D. Bis zur Erstellung des Vorberichts lagen Antworten folgender Autoren mit zusätzlichen verwertbaren Informationen zu folgenden Studien vor:

- ANBP2 [33]: C. M. Reid
- INSIGHT [34]: M. Brown
- JMIC-B [35]: Y. Yui
- VALUE [36]: S. Julius / S. Kjeldsen

a: Eine zusätzliche systematische Übersicht wurde durch das Referenzlistenscreening identifiziert.
b: Aufgrund der erweiterten Einschlusskriterien im Berichtsplan 2.0 wurden zusätzlich 8 Abstracts gescreent, die im ersten Screening für den Vorbericht 1.0 ausgeschlossen worden waren.

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

5.1.4 Resultierender Studienpool

Tabelle 2 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: Studienpool

Studie	Zugeordnete Referenzen
AASK	Gassman et al. J Am Soc Nephrol 2003; 14(7 Suppl 2): S154-S165 [37]
	Lash et al. Am J Kidney Dis 2006; 47(6): 956-964 [38]
	Norris et al. Am J Kidney Dis 2006; 48(5): 739-751 [39]
	Thornley-Brown et al. Arch Intern Med 2006; 166(7): 797-805 [40]
	Wright et al. JAMA 2002; 288(19): 2421-2431 [41]
ABCD	Estacio et al. N Engl J Med 1998; 338(10): 645-652 [42]
	Estacio et al. Am J Cardiol 1998; 82(9B): 9R-14R [43]
	Estacio et al. Diabetes Care 2000; 23 (Suppl 2): B54-B64 [44]
	Schrier et al. N Engl J Med 2000; 343(26): 1969 [45]
	Savage et al. Online J Curr Clin Trials 1993; Doc No 104 [46]
ALLHAT	The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group JAMA 2002; 288(23): 2981-2997 [8]
	Barzilay et al. Archives of Internal Medicine 2006; 166(20): 2191-2201 [47]
	Davis et al. Am J Hypertens 1996; 9(4 Pt 1): 342-360 [48]
	Grimm et al. Hypertension 2001; 37(1): 19-27 [49]
	Leenen et al. Hypertension 2006; 48(3): 374-384 [50]
	Rahman et al. Arch Intern Med 2005; 165(8): 936-946 [51]
	Whelton et al. Arch Intern Med 2005; 165(12): 1401-1409 [52]
	Wright et al. JAMA 2005; 293(13): 1595-1608 [53]
ELSA	Zanchetti et al. Circulation 2002; 106(19): 2422-2427 [54]
	Zanchetti et al. J. Hypertens 2007; 25(12): 2463-2470 [55]
HAPPHY	Wilhelmsen et al. J Hypertens 1987; 5(5): 561-572 [56]

(Fortsetzung)

Tabelle 2 (Fortsetzung): Studienpool

Studie	**Zugeordnete Referenzen**
INSIGHT	Brown et al. Lancet 2000; 356(9227): 366-372 [34] De Leeuw et al. Arch Intern Med 2004; 164(22): 2459-2464 [57] Mancia et al. Hypertension 2003; 41(3):431-436 [58] Mancia et al. Blood Pressure 2004; 13(5): 310-315 [59]
JMIC-B	Yui et al. Hypertens Res 2004; 27(7): 449-456 [60] Yui et al. Hypertens Res 2004; 27(3): 181-191 [35]
LIFE	Dahlöf et al. Am J Hypertens 1997; 10(7 Pt 1): 705-713 [61] Dahlöf et al. Lancet 2002; 359(9311): 995-1003 [9] Julius et al. J Am Coll Cardiol 2004; 43(6): 1047-1055 [62] Kjeldsen et al. JAMA 2002; 288(12): 1491-1498 [63] Kjeldsen et al. J Clin Hypertens 2005; 7(3): 152-158 [64] Kizer et al. Hypertension 2005; 45(1): 46-52 [65] Lindholm et al. Lancet 2002; 359(9311): 1004-1010 [66] Lindholm et al. J Hypertens 2002; 20(9): 1879-1886 [67]
MIDAS	Borhani et al. JAMA 1996; 276(10): 785-791 [68]
MOSES	Luders S. J. of Renin-Angiotens-Aldost System 2005; 6(Suppl.1): S12-S15 [69] Schrader et al. Stroke 2005; 36(6): 1218-1226 [70] Schrader et al. Journal für Hypertonie 2006; 10(2): 9-12 [71]
MRC-O	Medical Research Council Working Party. Br Med J 1985; 291(6488): 97-104 [72] Medical Research Council Working Party. Lancet 1981; 2(8246): 539-543 [73]
MRC-TMH	Medical Research Council Working Party. BMJ 1992; 304(6824): 405-412 [74]
SHELL	Malacco et al. Blood Press 2003; 12(3): 160-167 [75]
UKPDS-39	UK Prospective Diabetes Study Group. 39. BMJ 1998; 317(7160): 713-720 [76]
VALUE	Julius et al. Lancet 2004; 363(9426): 2022-2031 [36] Kjeldsen et al. J Hypertens 2006; 24(7): 1405-1412 [77]
VHAS	Rosei et al. J Hypertens 1997; 15(11): 1337-1344 [78] Zanchetti et al. J Hypertens 1998; 16(11): 1667-1676 [79]

Es wurden 16 Studien mit 48 Publikationen in den Bericht aufgenommen. Tabelle 3 zeigt die in den Studien untersuchten direkten Wirkstoffvergleiche. Insgesamt wären 10 Wirkstoffvergleiche möglich gewesen (Tabelle 3). 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 5 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.

Tabelle 3: In die Nutzenbewertung eingeschlossene Studien

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

5.2 Charakteristika der in die Bewertung eingeflossenen Studien

5.2.1 Studiendesign und Studienpopulationen

In Tabelle 4 bis Tabelle 7 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 Kapitel 8 aufgeführt.

Die 16 Studien wurden randomisiert und parallel durchgeführt. 9 dieser Studien hatten ein doppelblindes Design, wobei die VHAS-Studie [78] nur in den ersten 6 Monaten (Studiendauer 2 Jahre) doppelblind durchgeführt wurde. 5 Studien wurden mit einem offenen Design und einer verblindeten Endpunktauswertung durchgeführt. In 2 Studien waren die Patienten und die Endpunkterhebung verblindet, nicht jedoch das Studienpersonal. Die Studiendauer betrug zwischen 2 und ca. 8 Jahren. Die Zahl der in die Studien eingeschlossenen Patienten lag zwischen 470 und 33 357 Patienten. Die Untersuchungen wurden überwiegend in Nordamerika und Europa durchgeführt, lediglich die JMIC-B-Studie [35]

fand in Japan statt. Bei der Bezeichnung der ethnischen Herkunft der Studienteilnehmer orientiert sich der vorliegende Bericht an der Originalbezeichnung der Ethnien in den Studien. „Blacks“ wurden somit als „Schwarze“, „non-blacks“ durchgehend als „Nichtschwarze“ bezeichnet. Angaben zur ethnischen Zugehörigkeit fanden sich in einem Großteil der eingeschlossenen Studien. In 5 Studien waren keine Angaben zur Ethnie vorhanden. Von diesen wurde 1 Studie in Japan (JMIC-B) und 4 Studien in Europa (VHAS, SHELL [75], MOSES [70], MRC-TMH [74]) durchgeführt. Die AASK-Studie [41] schloss ausschließlich Afroamerikaner ein, während in den übrigen 10 der Anteil der Kaukasier überwog.

In einem Großteil der Studien wurden primäre Zielkriterien genannt. Diese waren in 6 Studien kardiovaskuläre Ereignisse (ALLHAT [8], SHELL, INSIGHT [34], LIFE [9], JMIC-B, VALUE [36]), in 2 Studien die Kombination aus kardiovaskulären Ereignissen und Gesamtmortalität (HAPPHY [56], MOSES), in 2 Studien die Veränderung der Intima-media-Dicke der Arteria carotis (MIDAS [68], ELSA [54]), in 1 Studie die Reduktion des diastolischen Blutdrucks (VHAS) und in 1 Studie die Veränderung der glomerulären Filtrationsrate (AASK). In der UKPDS-39 [76] wurde sowohl die Zeit bis zum Auftreten des ersten diabetesbezogenen Ereignisses, der diabetesbezogene Tod als auch die Gesamtmortalität als primärer Endpunkt genannt. Nur in 2 Studien fanden sich keine klaren Angaben zu primären Zielkriterien (MRC [72], MRC-TMH [74]). 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 in der ELSA-Studie aufgrund der 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).

In den meisten Studien wurden Patienten mit kürzlich stattgefundenen kardiovaskulären Ereignissen ausgeschlossen. So war beispielsweise ein akuter oder innerhalb der letzten 3 bis 12 Monate stattgefundener Myokardinfarkt vor Studieneinschluss lediglich bei der AASK-Studie und bei der MOSES-Studie kein Ausschlusskriterium.

Für weitere Informationen über Ein- und Ausschlusskriterien siehe Tabelle 5.

Alle in die Studien eingeschlossenen Probanden erhielten als antihypertensive Basismedikation eine Monotherapie mit einer der Wirkstoffgruppen 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. Dieses Kriterium wurde im Prinzip von allen eingeschlossenen Studien erfüllt. Lediglich bei der MRC-TMH-Studie war nicht sicher auszuschließen, dass das Eskalationsschema in beiden Gruppen im ersten Schritt unterschiedlich war. Für die Beta-Blocker-Gruppe war als erster Eskalationsschritt eine Dosiserhöhung vorgesehen. Bei den Diuretika war eine Dosiserhöhung im ersten Schritt unwahrscheinlich, aber anhand der Angaben in der Publikation nicht sicher auszuschließen. Eine Autorenanfrage dazu lieferte bislang keinen weiteren Aufschluss darüber. Diese Studie unterscheidet sich jedoch grundsätzlich im Eskalationsschema von den anderen Studien, da bei den beiden Vergleichsgruppen in der Eskalation der jeweilige Vergleichspartner vorgesehen war. So wurde in der Diuretikagruppe als erster bzw. evtl. nach einer Dosiserhöhung als zweiter Eskalationsschritt Atenolol und in der Beta-Blocker-Gruppe nach einer Erhöhung von Atenolol Amilorid plus Hydrochlorothiazid gegeben.

In den Studien verwendete Diuretika waren Bendroflumethiazid, Chlorthalidon, Hydrochlorothiazid und Co-Amilozid (eine Kombination aus einem Thiazid und einem kaliumsparenden Diuretikum). Bei den Beta-Blockern wurden Atenolol, Metoprolol und Propanolol gegeben. In Studien, die ACE-Hemmer untersuchten, wurden Enalapril, Captopril, Imidapril, Lisinopril und Ramipril verwendet. Bei Studien, die Kalziumantagonisten verglichen, wurden in allen Studien bis auf die VHAS-Studie, die Verapamil untersuchte, dihydropyridinartige (Amlodipin, Isradipin, Lacidipin, Nifedipin, Nisoldipin, Nitrendipin) Kalziumantagonisten eingesetzt. In Studien verwendete Angiotensin-II-Antagonisten waren

Eprosartan, Losartan und Valsartan. Nähere Details zur antihypertensiven Therapie finden sich in Tabelle 6.

Bezüglich demografischer Angaben finden sich zwischen den Studien Unterschiede im Alter der eingeschlossenen Patienten sowie für den Anteil von Männern und Frauen in der Studie (Tabelle 7). 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. 62 % (SHELL-Studie). In keiner dieser Studien ergab sich ein Hinweis darauf, dass der Fokus gezielt auf die Untersuchung einer der beiden Geschlechtergruppen gerichtet war. Die Patienten der JMIC-B-Studie hatten im Vergleich zu allen anderen Studien einen besonders niedrigen durchschnittlichen BMI von 24 kg/m².

Es gab zwischen den Studien Unterschiede bei den Blutdruckwerten zu Studienbeginn. Der systolische Blutdruck der einzelnen Behandlungsgruppen in den Studien lag im Mittel zwischen 145 und 178 mm Hg, der diastolische Blutdruck zwischen 82 und 107 mm Hg. Innerhalb der einzelnen Studien waren die Behandlungsgruppen bezüglich demografischer Charakteristika und der Blutdruckeinstellung zu Studienbeginn weitgehend vergleichbar (siehe Tabelle 7).

Tabelle 4: Eingeschlossene Studien – Übersicht

Studie	Studiendesign	Fragestellung der Studie	Studiendauer	Anzahl der Patienten, Medikation	Ort der Durchführung, Ethnie	Relevante Zielkriterien[a]
Vergleich Diuretika vs. Beta-Blocker						
HAPPHY, 1987	RCT parallel offen verblindete Endpunkterhebung	Überlegen-heitsstudie	Run-in: Run-in parallel[b] Behandlungsphase: 45,1 Monate (Mittel)	3272, Diuretika (Bendroflume-thiazid oder Hydrochloro-thiazid) 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	Überlegen-heitsstudie[c]	Run-in: keine Behandlungsphase: 5 1/2 Jahre	4297, Bendroflumethiazid 4403, Propranolol	Großbritannien Ethnie: vorwiegend Kaukasier	primär: unklar weitere: Insult kardiovaskuläre Ereignisse koronare Ereignisse Gesamtmortalität Blutdruckverlauf unerwünschte Ereignisse
MRC-TMH, 1992	RCT parallel einfachblind verblindete Endpunkterhebung	Überlegen-heitsstudie	Run-in: mind. 8 Wochen Behandlungsphase: 5,8 Jahre (Mittel)	1081, Amilorid + Hydrochlorothiazid 1102, Atenolol	Großbritannien Ethnie: k. A.	primär[d]: Insult weitere[d]: Gesamtmortalität Mortalität und Morbidität aufgrund von KHK und Insult

(Fortsetzung)

Tabelle 4 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht

Studie	Studiendesign	Fragestellung der Studie	Studiendauer	Anzahl der Patienten, Medikation	Ort der Durchführung, Ethnie	Relevante Zielkriterien[a]
Vergleich Diuretika vs. ACE-Hemmer						
ALLHAT, 2002	RCT parallel doppelblind	Überlegen-heitsstudie	Run-in: bis zu 12 Wochen[e] Behandlungsphase: 4,9 Jahre (Mittel)	15 255, Chlorthalidon 9054, Lisinopril	Nordamerika Ethnie: 65 % [Ch] / 65 % [Li] Nichtschwarze[f] 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[g] unerwünschte Ereignisse
Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten						
ALLHAT, 2002	RCT parallel doppelblind	Überlegen-heitsstudie	Run-in: bis zu 12 Wochen[e] Behandlungsphase: 4,9 Jahre (Mittel)	15 255, Chlorthalidon 9048, Amlodipin	Nordamerika Ethnie: 65 % [Ch]/ 64 % [Am] Nichtschwarze[f] 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[g] unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 4 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht

Studie	Studiendesign	Fragestellung der Studie	Studiendauer	Anzahl der Patienten, Medikation	Ort der Durchführung, Ethnie	Relevante Zielkriterien[a]
Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten						
VHAS, 1997	RCT parallel doppelblind[h]	Überlegen-heitsstudie	Run-in: 3 Wochen, Placebo Behandlungsphase: 2 Jahre[j]	707, Chlorthalidon 707, Verapamil	Italien Ethnie: k. A.	primär: Reduktion des distolischen Blutdrucks weitere: kardiovaskuläre Todesfälle nicht tödl. kardiovaskuläre Ereignisse
SHELL, 2003	RCT parallel offen verblindete Endpunktbewertung	Überlegen-heitsstudie	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

(Fortsetzung)

Tabelle 4 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht

Studie	Studiendesign	Fragestellung der Studie	Studiendauer	Anzahl der Patienten, Medikation	Ort der Durchführung, Ethnie	Relevante Zielkriterien[a]
Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten						
MIDAS, 1996	RCT parallel doppelblind verblindete Endpunktbewertung	Überlegen-heitsstudie	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
INSIGHT, 2000	RCT parallel doppelblind double-dummy verblindete Endpunktbewertung	Überlegen-heitsnachweis (Nichtunter-legenheits-analyse erst später angekündigt)	Run-in: 4 Wochen, Placebo (bei BD > 180/110 mm Hg waren auch 2 Wochen möglich) Behandlungsphase: 3–5 Jahre[k]	3164[l], Amilorid + Hydrochloro-thiazid 3157[l], 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 (Neuauftreten oder Progredienz) und Niereninsuffizienz
Vergleich Diuretika vs. Angiotensin-II-Antagonisten						
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.						

(Fortsetzung)

Tabelle 4 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht

Studie	Studiendesign	Fragestellung der Studie	Studiendauer	Anzahl der Patienten, Medikation	Ort der Durchführung, Ethnie	Relevante Zielkriterien[a]
Vergleich Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer						
UKPDS-39, 1998	RCT parallel offen verblindete Endpunktbewertung	Überlegen-heitsstudie	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[m] diabetesbezogener Tod[n] Gesamtmortalität weitere: Myokardinfarkt Insult periphere Gefäßerkrankung mikrovaskuläre Komplikationen
AASK, 2002	RCT parallel doppelblind verblindete Endpunktbewertung multifaktorielles Design	Überlegen-heitsstudie	Run-in: keine Behandlungsphase: 4,1 Jahre (Mittel)	441, Metoprolol 436, Ramipril	USA Ethnie: 100 % [Me]/ 100 % [Ra] Afroamerikaner	primär: GFR-Änderung weitere: kombinierter Endpunkt aus Reduktion der GFR (um 50 % oder 25ml/min/1,73m²) + ESRD[o] + Tod kardiovaskuläre Ereignisse Tod Proteinurie unerwünschte Ereignisse

(Fortsetzung)

Tabelle 4 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht

Studie	Studiendesign	Fragestellung der Studie	Studiendauer	Anzahl der Patienten, Medikation	Ort der Durchführung, Ethnie	Relevante Zielkriterien[a]
Vergleich Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten						
ELSA, 2002	RCT parallel doppelblind verblindete Endpunktbewertung	Überlegen-heitsstudie	Run-in: 4 Wochen Wash-out Behandlungsphase: 3,75 Jahre (Mittel)	1157[p], Atenolol 1177[p], 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 ($CBM_{(max)}$) 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
Vergleich Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten						
LIFE, 2002	RCT parallel doppelblind verblindete Endpunktbewertung	Überlegen-heitsstudie	Run-in: 2 Wochen Placebo Behandlungsphase: 4,8 Jahre (Mittel)	4588, Atenolol 4605, Losartan	USA, UK, Skandinavien Ethnie: 94 % [At]/ 94 % [Lo] Nichtschwarze[q] 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, Gesamt-mortalität, Krankenhausaufenthalt wegen Angina pectoris oder Herzinsuffizienz Inzidenz koronarer oder peripherer Revaskularisierungsprozeduren unerwünschte Ereignisse, tödl. und nicht tödl.Herzinfarkt oder Schlaganfall

(Fortsetzung)

Tabelle 4 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht

Studie	Studiendesign	Fragestellung der Studie	Studiendauer	Anzahl der Patienten, Medikation	Ort der Durchführung, Ethnie	Relevante Zielkriterien[a]
Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten						
ALLHAT, 2002	RCT parallel doppelblind	Überlegen-heitsstudie	Run-in: bis zu 12 Wochen[e] Behandlungsphase: 4,9 Jahre (Mittel)	9054, Lisinopril 9048, Amlodipin	Nordamerika Ethnie: 65 % [Li]/ 64 % [Am] Nichtschwarze[f] 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[g] unerwünschte Ereignisse
ABCD, 1998	RCT parallel doppelblind verblindete Endpunktbewertung multifaktorielles Design	Überlegenheits studie	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 4 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht

Studie	Studiendesign	Fragestellung der Studie	Studiendauer	Anzahl der Patienten, Medikation	Ort der Durchführung, Ethnie	Relevante Zielkriterien[a]
Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten						
JMIC-B, 2004	RCT parallel offen verblindete Endpunktbewertung	Überlegen-heitsstudie	Run-in: 1 Monat Behandlungsphase: 35,7 Monate (Median)	822, ACE-Hemmer[r] 828, Nifedipin	Japan Ethnie: k. A.	primär: Gesamtzahl kardialer Ereignisse[s] weitere: zerebrovaskuläre Ereignisse Niereninsuffizienz Karzinome Gesamtmortalität
Vergleich ACE-Hemmer vs. Angiotensin-II-Antagonisten						
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.						
Vergleich Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten						
VALUE, 2004	RCT parallel doppelblind verblindete Endpunktbewertung	Überlegen-heitsstudie	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[t] weitere: Myokardinfarkt Herzinsuffizienz Insult Gesamtmortalität terminale Niereninsuffizienz[u]

(Fortsetzung)

Tabelle 4 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht

Studie	Studiendesign	Fragestellung der Studie	Studiendauer	Anzahl der Patienten, Medikation	Ort der Durchführung, Ethnie	Relevante Zielkriterien[a]
Vergleich Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten						
MOSES, 2005	RCT parallel offen verblindete Endpunktbewertung	Überlegen-heitsstudie	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, intrazerebrale Blutung) weitere: Einzelendpunkte des aggregierten primären Endpunktes funktionale Selbstständigkeit Barthel-Index

a: Primäre Zielkriterien sowie Zielkriterien, die den im Berichtsplan spezifizierten Therapiezielen zuzuordnen sind.
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.
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.
d: Primäre und sekundäre Zielkriterien werden nicht ausdrücklich genannt. Aus der Fallzahlberechnung lässt sich jedoch das primäre und aus der Fragestellung lassen sich die weiteren Zielkriterien ableiten.
e: Bei Patienten, bei denen eine Prämedikation mit einem höher dosierten Beta-Blocker oder zentralwirksamen Antihypertensivum bestand, wurde diese langsam ausgeschlichen.
f: Nichtschwarze: Kaukasier, Asiaten, gebürtige Amerikaner.
g: Laut Protokollpublikation war auch die Erhebung der Lebensqualität geplant. Diese wurde aber bei den Ergebnissen nicht berichtet.
h: Doppelblind in den ersten 6 Monaten, danach offen.
j: Eine Subgruppe wurde nach 2 Jahren neu randomisiert und weitere 2 Jahre behandelt (Endpunkt: Differenz der Karotiswanddicken).
k: 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).

(Fortsetzung)

Tabelle 4 (Fortsetzung): Eingeschlossene Studien – Übersicht

l: Die 254 ursprünglich ebenfalls randomisierten Patienten aus den später ausgeschlossenen 10 Zentren sind hier nicht berücksichtigt.
m: Diabetesbezogenes 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).
n: Diabetesbezogener Tod (Tod durch Myokardinfarkt, plötzlicher Tod, Insult, periphere Gefäßerkrankung, Nierenerkrankung oder Hyper- bzw. Hypoglykämie).
o: ESRD steht für „endstage renal disease“ und meint dialyse- oder transplantationspflichtige Nierenerkrankungen.
p: Lt. Publikation [79] wurden insgesamt nur 2259 Patienten randomisiert.
q: Nichtschwarze: Kaukasier, Asiaten, Lateinamerikaner und Patienten mit anderer Zugehörigkeit.
r: Enalapril oder Imidapril oder Lisinopril.
s: 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 Ejektionsfraktion < 30 %, 5. schwerwiegende Arrhythmien (ventrikuläre Tachykardien, Kammerflimmern), 6. koronare Interventionen (PTCA, CABG, Stent).
t: 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.
u: 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 Bypassoperation. DBD: diastolischer Blutdruck. ESRD: dialyse- oder transplantationspflichtige Nierenerkrankungen. . k. A.: keine Angaben. KHK: koronare Herzkrankheit. PTCA: perkutane transluminale koronare Angioplastie. RCT: randomisierte kontrollierte Studie. PRIND: prolongiertes reversibles ischämisches neurologisches Defizit. SBD: systolischer Blutdruck. tödl.: tödlich. TIA: transitorisch ischämische Attacke.

Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in den eingeschlossenen Studien

Studie	Hypertoniekriterien für Ein- oder Ausschluss	wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien
Vergleich Diuretika vs. Beta-Blocker		
HAPPHY, 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 Serumkalium ≤ 3,4 mmol/l Serumharnsäure ≥ 8,3 mmol/l
MRC-TMH, 1992	E: SBD 160–209 mm Hg und DBD <115 mm Hg A: Sekundäre Hypertonie Antihypertensive Medikation	E: Alter 65–74 Jahre A: Myokardinfarkt und Insult ≤ 3 Monate Angina pectoris mit Therapiemaßnahme Herzinsuffizienz Diabetes mellitus Asthma bronchiale Serumkalium ≤ 3,4 mmol/l oder > 5 mmol/l Andere Indikation zur Therapie mit AH Eingeschränkte Nierenfunktion Wesentliche schwere Erkrankung (inkl. aller anamnestisch bekannten Malignome)

(Fortsetzung)

Tabelle 5 (Fortsetzung): Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in den eingeschlossenen Studien

Studie	Hypertoniekriterien für Ein- oder Ausschluss	wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien
Vergleich Diuretika vs. ACE-Hemmer		
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 A: Mehr als 2 AH, um adäquate BD-Kontrolle zu erreichen (mehr als 3 AH in subtherapeutischen Dosierungen waren möglich, sofern für Studienteilnahme geeignet nach Ermessen des „Principal investigators“) oder SBD > 180 mm Hg oder DBD > 110 mm Hg während Screening	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)
Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten		
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 A: Mehr als 2 AH, um adäquate BD-Kontrolle zu erreichen (mehr als 3 AH in subtherapeutischen Dosierungen waren möglich, sofern für Studienteilnahme geeignet nach Ermessen des „Principal investigators“) oder SBD > 180 mm Hg oder DBD > 110 mm Hg während Screening	E: Alter: ≥ 55 Jahre Zusätzlicher Risikofakter 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 5 (Fortsetzung): Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in den eingeschlossenen Studien

Studie	Hypertoniekriterien für Ein- oder Ausschluss	wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien
Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten		
VHAS, 1997	E: Essentielle Hypertonie mit SBD ≥ 160, DBD ≥ 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
SHELL, 2003	E: Isolierte systolische Hypertonie SBD ≥ 160, DBD ≤ 95 mm Hg (Mittelwert aus 3 Messungen) A: Sekundäre Hypertonie Maligne Hypertonie	E: Alter: ≥ 60 Jahre A: Myokardinfarkt, myokardiale Revaskularisation oder Insult innerhalb der letzten 6 Monate Nierenschaden Leberschaden
MIDAS, 1996	E: DBD 90–115 mm Hg (2x gemessen bei 3 konsekutiven Visiten; nach 3–8 Wochen Placebo) A: Sekundäre Hypertonie Maligne oder akzelerierte Hypertonie	E: Alter: ≥ 40 Jahre Intima-media-Thickness 1,3–3,5 mm (mindestens 1 Plaque) ohne Hinweis auf komplizierte Plaques (Einblutung, Mineralisation) A: Insulinpflichtiger Diabetes mellitus Erhöhte Blutglukosekonzentration[a] 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[a]
INSIGHT, 2000	E: SBD ≥ 150 mm Hg und DBD ≥ 95 mm Hg oder SBD ≥ 160 mm Hg A: k. A.	E: Alter: 55–80 Jahre Mindestens einer der folgenden Risikofaktoren: - Hypercholesterinämie - ≥ 10 Zigaretten - Positive Familienanamnese (Myokardinfarkt) - Linksventrikuläre Hypertrophie - Koronare Herzkrankheit - Zeichen der linksventrikulären Belastung - pAVK - Proteinurie - Diabetes mellitus A: Myokardinfarkt (letzte 12 Monate)

(Fortsetzung)

Tabelle 5 (Fortsetzung): Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in den eingeschlossenen Studien

Studie	Hypertoniekriterien für Ein- oder Ausschluss	wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien
Vergleich Diuretika vs. Angiotensin-II-Antagonisten		
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.		
Vergleich Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer		
UKPDS-39, 1998	E: SBD ≥ 160 mm Hg und / oder DBD ≥ 90 mm Hg oder unter antihypertensiver Therapie: SBD ≥ 150 mm Hg und / oder DBD ≥ 85 mm Hg A: Maligne Hypertonie Notwendigkeit strenger BD-Kontrolle	E: Teilnehmer der UKPDS-39-Blutglukose-Studie[b] 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 > 175µmol/l
AASK, 2002	E: DBD ≥ 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^2 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
Vergleich Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten		
ELSA, 2002	E: SBD 150–210 mm Hg und DBD 95–115 mm Hg A: k. A.	E: Alter: 45–75 Jahre Nüchtern-Cholesterin ≤ 320 mg/dl Nüchtern-Triglyzeride ≤ 300 mg/dl Serumkreatinin ≤ 1,7 mg/dl Carotis-Ultraschall mit max. Intima-media-Dicke ≤ 4 mm A: Kürzlich stattgefundener Myokardinfarkt Kürzlich stattgefundener Insult Insulinabhängiger Diabetes mellitus

(Fortsetzung)

Tabelle 5 (Fortsetzung): Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in den eingeschlossenen Studien

Studie	Hypertoniekriterien für Ein- oder Ausschluss	wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien
Vergleich Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten		
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 ≤ 40 % Hepatische oder renale Dysfunktion
Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten		
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 A: Mehr als 2 AH, um adäquate BD-Kontrolle zu erreichen (mehr als 3 AH in subtherapeutischen Dosierungen waren möglich, sofern für Studienteilnahme geeignet nach Ermessen des „Principal investigators“) oder SBD > 180 mm Hg oder DBD > 110 mm Hg während Screening	E: Alter: ≥ 55 Jahre Zusätzlicher Risikofakter 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 5 (Fortsetzung): Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in den eingeschlossenen Studien

Studie	Hypertoniekriterien für Ein- oder Ausschluss	wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien
Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten		
ABCD, 1998	E: DBD ≥ 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 > 3mg/dl
JMIC-B, 2004	E: SBD ≥ 160 mm Hg oder DBD ≥ 95 mm Hg und bei Studieneinschluss SBD ≥ 150 mm Hg und DBD ≥ 90 mm Hg oder antihypertensive Therapie mit einem den Einschlusskriterien entsprechenden Blutdruck vor Beginn der antihypertensiven Therapie A: DBD ≥ 120 mm Hg Sekundäre Hypertonieformen	E: Alter: < 75 Jahre Koronare Herzkrankheit: 1.) Stenose > 75 % bei Koronarangiografie 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 Myokardszintigrafie A: Akuter Myokardinfarkt Instabile Angina pectoris Symptomatische zerebrovaskuläre Erkrankungen Herzinsuffizienz Vorhofflimmern Nierenfunktionsstörung (S-Kreatinin > 176,8 µmol/l) Schwere Leberschäden Unkontrollierter Diabetes mellitus
Vergleich ACE-Hemmer vs. Angiotensin-II-Antagonisten		
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.		

(Fortsetzung)

Tabelle 5 (Fortsetzung): Ein- und Ausschlusskriterien für Patienten in den eingeschlossenen Studien

Studie	Hypertoniekriterien für Ein- oder Ausschluss	wesentliche Ein- / Ausschlusskriterien
Vergleich Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten		
VALUE, 2004	E: Bestehende antihypertensive Therapie oder sitzend 160 ≤ SBD ≤ 210 mm Hg und / oder 95 ≤ DBD ≤ 115 mm Hg A: SBD > 210 oder DBD > 115 mm Hg	E: Alter: ≥ 50 Jahre Mindestens 1 zusätzlicher kardiovaskulärer Risikofaktor (Diabetes mellitus, Nikotin, erhöhtes Cholesterin, LVH, eingeschränkte Nierenfunktion) oder eine kardiovaskuläre Erkrankung A: Nierenarterienstenose, akuter Myokardinfarkt, PTCA, CABG oder zerebrovaskuläres Ereignis innerhalb der letzten 3 Monate, schwere Lebererkrankungen, fortgeschrittene Niereninsuffizienz
MOSES, 2005	E: Behandlungsbedürftige Hypertonie[c] A: k. A.	E: TIA, Insult oder intrakranielle Blutung innerhalb der letzten 24 Monate A: Alter: > 85 Jahre (zum Zeitpunkt des zerebrovaskulären Ereignisses) Stenose der Arteria carotis interna > 70 % Höhergradige Herzinsuffizienz NYHA III–IV Hochgradige Aorten- oder Mitralklappenstenose Instabile Angina pectoris

a: Keine konkreten Angaben zu den tatsächlichen Grenzwerten.
b: Patienten mit neu diagnostiziertem Typ-2-Diabetes mit 2x gemessener Nüchtern-Blutglukose > 6mmol/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.
c: In der Publikation werden keine genauen Grenzwerte für die Definition einer Hypertonie genannt.

AH: Antihypertensiva. AV-Block: atrioventrikulärer Block. BD: Blutdruck. CABG: koronare Bypassoperation. DBD: diastolischer Blutdruck. HDL: High Density Lipoprotein. k. A.: keine Angaben. KHK: koronare Herzkrankheit. LVH: linksventrikuläre Hypertrophie. NYHA: New York Heart Association. pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit. PTCA: perkutane transluminale koronare Angioplastie. SBD: systolischer Blutdruck. TIA: transitorisch ischämische Attacke. UKPDS-39: The United Kingdom Prospective Diabetes Study.

Tabelle 6: Antihypertensive Behandlung in den eingeschlossenen Studien

Studie	Antihypertensive Medikation am Beginn	Gründe für Änderung der blutdrucksenkenden Therapie	Angaben zur Änderung der antihypertensiven Therapie
Vergleich Diuretika vs. Beta-Blocker			
HAPPHY, 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[a] 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)[b] 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 %[c] Beta-Blocker: 88 %[c] Patienten mit zusätzlichen AH: Diuretika: 38 %[c] Beta-Blocker: 32 %[c] Kein Antihypertensivum: Ungefähr 6 % in jeder Gruppe
MRC, 1985	Bendroflumethiazid 10 mg/Tag[d] vs. Propranolol bis zu 240 mg/Tag[d]	Blutdruckziel: DBD < 90 mm Hg Eskalation: 1. Siehe linke Spalte 2. Methyldopa bzw. in der Propranololgruppe zu Studienbeginn Guanethidin[e] 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	[Bendroflumethiazid vs. Propranolol] Patienten mit ursprünglich zugewiesener Studienmedikation nach 5 ½ Jahren: MÄNNER: Bendroflumethiazid: 57 % Propranolol: 58 % FRAUEN: Bendroflumethiazid: 67 % Propranolol: 60 % Zusätzliche pharmakologische antihypertensive Therapie: MÄNNER: Bendroflumethiazid: 34 % Propranolol: 25 % FRAUEN: Bendroflumethiazid: 24 % Propranolol: 19 %

(Fortsetzung)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Antihypertensive Behandlung in den eingeschlossenen Studien

Studie	Antihypertensive Medikation am Beginn	Gründe für Änderung der blutdrucksenkenden Therapie	Angaben zur Änderung der antihypertensiven Therapie
Vergleich Diuretika vs. Beta-Blocker			
MRC-TMH, 1992	Amilorid 2,5 mg + Hydrochlorothiazid 25 mg oder Amilorid 5 mg + Hydrochlorothiazid 50 mg, 1x/Tag[f] vs. Atenolol 50 mg, 1x/Tag	Blutdruckziel: SBD ≤ 150 mm Hg bzw. ≤ 160 mm Hg (bei Patienten mit einem Ausgangs-SBD von < 180 mm Hg bzw. ≥ 180 mm Hg) Eskalation Diuretikagruppe: 1. siehe linke Spalte 2. Kombination mit Atenolol[g] 3. zusätzlich Nifedipin bis 20 mg/Tag oder andere antihypertensive Substanzen Eskalation Beta-Blocker-Gruppe 1. siehe linke Spalte 2. Atenolol-Dosiserhöhung auf 100 mg, 1x/Tag 3. Kombination mit Amilorid + Hydrochlorothiazid 4. zusätzlich Nifedipin bis 20 mg/Tag oder andere antihypertensive Substanzen In beiden Gruppen als letzter Eskalationsschritt: Bei anhaltenden BD-Messwerten syst. ≥ 210 mm Hg oder diast. ≥ 115 mm Hg wurden die Patienten von den betreuenden Hausärzten auch abweichend vom Protokoll therapiert.	[Diuretika vs. Atenolol] Zusätzliche pharmakologische antihypertensive Therapie nach 5 Jahren: Diuretika: 38 % Atenolol: 52 %

(Fortsetzung)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Antihypertensive Behandlung in den eingeschlossenen Studien

Studie	Antihypertensive Medikation am Beginn	Gründe für Änderung der blutdrucksenkenden Therapie	Angaben zur Änderung der antihypertensiven Therapie
Vergleich Diuretika vs. ACE-Hemmer			
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[h]: 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

(Fortsetzung)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Antihypertensive Behandlung in den eingeschlossenen Studien

Studie	Antihypertensive Medikation am Beginn	Gründe für Änderung der blutdrucksenkenden Therapie	Angaben zur Änderung der antihypertensiven Therapie
Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten			
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 Studien-medikation nach 5 Jahren: Chlorthalidon: 71 % Amlodipin: 72 % Patienten mit Medikation aus Eskalationsschema 3 oder 4 nach 5 Jahren[h]: 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
VHAS, 1997	Chlorthalidon 25 mg 1x tgl. vs. Verapamil 240 mg (retard) 1x tgl.	Blutdruckziel: DBD ≤ 90 mm Hg oder DBD ≤ 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 %
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 Fonisopril 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 6 (Fortsetzung): Antihypertensive Behandlung in den eingeschlossenen Studien

Studie	Antihypertensive Medikation am Beginn	Gründe für Änderung der blutdrucksenkenden Therapie	Angaben zur Änderung der antihypertensiven Therapie
Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten			
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 %[j] vs. 69 %[j] Patienten mit Atenolol- oder Enalapril-Medikation in der Studie (beide Gruppen gesamt): Atenolol 20 % Enalapril 12 %
Vergleich Diuretika vs. Angiotensin-II-Antagonisten			
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.			

(Fortsetzung)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Antihypertensive Behandlung in den eingeschlossenen Studien

Studie	Antihypertensive Medikation am Beginn	Gründe für Änderung der blutdrucksenkenden Therapie	Angaben zur Änderung der antihypertensiven Therapie
Vergleich Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer			
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	[Metoprolol vs. Ramipril] Protokollvisiten eingehalten: 90 % vs. 88 % Die folgenden Angaben gelten für „visits during follow up“: Patienten, die die ursprüngliche Therapie erhielten: 84 % vs. 77 % Patienten mit hoher Dosierung: 54 % vs. 54 % Patienten mit zus. Anti-hypertensiva: Stufe 3: zusätzlich Furosemid 76 % vs.74 % Stufe 4: zusätzlich Doxazosin 47 % vs. 42 % Stufe 5: zusätzlich Clonidin 33 % vs. 34 % Stufe 6: zusätzlich Minoxidil 32 % vs. 28 %

(Fortsetzung)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Antihypertensive Behandlung in den eingeschlossenen Studien

Studie	Antihypertensive Medikation am Beginn	Gründe für Änderung der blutdrucksenkenden Therapie	Angaben zur Änderung der antihypertensiven Therapie
Vergleich Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten			
ELSA, 2002	Atenolol 50 mg 1x tgl. vs. Lacidipin 4 mg 1x tgl.	Blutdruckziel: DBD < 95 mm Hg mit einer Reduktion von mindestens 5 mm Hg Eskalation: 1. Siehe linke Spalte 2. (Monat 1) Dosistitration: 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	[Atenolol vs. Lacidipin][k] 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 %
Vergleich Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten			
LIFE, 2002	Atenolol 50 mg 1x tgl. vs. Losartan 50 mg 1x tgl.	Blutdruckziel: < 140/90 mm Hg Eskalation: 1. Siehe linke Spalte 2. Nach 2 Monaten, wenn SBD ≥ 140 mm Hg oder DBD ≥ 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 DBD≥ 95 mm Hg zwingend, ansonsten wenn SBD ≥ 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	[Atenolol vs. Losartan] Patienten mit ursprünglich zugewiesener Studienmedikation bei der letzten Visite: 73 % vs. 77 %[c] Patienten mit ursprünglich zugewiesener Studienmedikation für 80 % vs. 84 % des Follow-ups Es bekommen 43 % vs. 50 % der Teilnehmer die doppelte Verumdosis. Patienten mit Hydrochlorothiazid bei der letzten Visite: 38 % vs. 44 %[c]

(Fortsetzung)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Antihypertensive Behandlung in den eingeschlossenen Studien

Studie	Antihypertensive Medikation am Beginn	Gründe für Änderung der blutdrucksenkenden Therapie	Angaben zur Änderung der antihypertensiven Therapie
Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten			
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 director of the study“	[Enalapril vs. Nisoldipin] Patienten mit zusätzlichen Antihypertensiva Diuretikum: 119 (46 %[c]) vs. 93 (40 %[c]); p = 0,02 Beta-Blocker: 99 (42 %[c]) vs. 89 (38 %[c]); p = 0,035[1] Therapieabbruch: 129 (56 %) vs. 142 (60 %); p = 0,225

(Fortsetzung)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Antihypertensive Behandlung in den eingeschlossenen Studien

Studie	Antihypertensive Medikation am Beginn	Gründe für Änderung der blutdrucksenkenden Therapie	Angaben zur Änderung der antihypertensiven Therapie
Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten			
JMIC-B, 2004	ACE-Hemmer[m] vs. Nifedipin 10–20 mg 2x tgl.	Blutdruckziel: SBD < 150mm Hg/DBD < 90 mm Hg Eskalation: 1. Siehe linke Spalte 2. Zusätzlich Alpha-Blocker (Doxazosin, Bunazosin, Prazosin)[n] Bei anginösen Beschwerden Nitrate und /oder Beta-Blocker	[ACE-Hemmer[m] vs. Nifedipin] Patienten mit Monotherapie zur letzten Visite: 522 (64 %) vs.571(69 %)[o] 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 %)
Vergleich ACE-Hemmer vs. Angiotensin-II-Antagonisten			
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.			
Vergleich Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten			
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 AT2-A; KA 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 %[p] Stufe 2: 14,5 % vs. 11,1 %[p] 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 6 (Fortsetzung): Antihypertensive Behandlung in den eingeschlossenen Studien

Studie	Antihypertensive Medikation am Beginn	Gründe für Änderung der blutdrucksenkenden Therapie	Angaben zur Änderung der antihypertensiven Therapie
Vergleich Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten			
MOSES, 2005	Nitrendipin 10 mg 1x tgl. vs. Eprosartan 600 mg 1x tgl.	Blutdruckzielwerte: < 140/90 mm Hg Empfohlene Vorgehensweise[q]: 1. Siehe linke Spalte 2. Dosiserhöhung 3. Zusätzliche Verwendung von Diuretika, Beta-Blockern, Alpha-Blockern oder zentral wirksamen Antihypertensiva in der angegebenen Reihenfolge	[Nitrendipin vs. Eprosartan] 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 Anti-hypertensiva: 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 %

a: Propranolol wurde nur in 1 Zentrum bei 46 Patienten verwendet (gesamt 6569 Patienten).
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.
c: Berechnet aus den Angaben im Text.
d: Lt. Publikation [73] waren die Gabe von Bendroflumethiazid 5 mg 2 x tgl. und eine Anpassung der Propranololdosis auf bis zu 320 mg/Tag möglich.
e: Im Verlauf der Studie mit unbekanntem Zeitpunkt wurde auch in der Propranololgruppe Methyldopa verwendet.
f: Zu Beginn der Studie wurden im Rahmen einer Substudie auch die Blutdruckeffekte und die biochemischen Effekte zweier unterschiedlicher Dosen von Amilorid+Hydrochlorothiazid untersucht (5/50mg vs. 2,5/25mg jweils 1x/d). Aufgrund der Ergebnisse wurden alle Probanden ab 1985 auf die niedrigere Dosis um- bzw. eingestellt.
g: Eine Dosiserhöhung der Diuretika als erster Eskalationsschritt ist zwar unwahrscheinlich, aber anhand der Angaben in der Publikation nicht sicher auszuschließen.
h: Kein Unterschied in der Verteilung der einzelnen Substanzen zwischen den Therapiegruppen.
j: 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).
k: Die Angaben beziehen sich auf eine vom Autor definierte ITT-Population, die nicht der Anzahl der randomisierten Patienten entspricht.
l: Diskrepanz zwischen dem angegebenen p-Wert in der Hauptpublikation [42] und jenem in Tabelle III einer weiteren Publikation [43]. In der weiteren Publikation ist der p-Wert nicht statistisch signifikant.

(Fortsetzung)

Tabelle 6 (Fortsetzung): Antihypertensive Behandlung in den eingeschlossenen Studien

m: Enalapril 5–10 mg, Imidapril 5–10 mg, Lisinopril 10–20 mg jeweils 1x tgl.
n: Lt. Publikation der diabetischen Subgruppe [60] waren auch Beta-Blocker erlaubt.
o: Information aus Autorenanfrage.
p: Lt. Angaben im Text erhielten zum Studienende statistisch signifikant mehr Patienten der Amlodipingruppe eine Monotherapie.
q: Die Therapieeskalation galt lediglich als Empfehlung. ACE-Hemmer, AT-II-Antagonisten und Kalziumkanalblocker sollten vermieden werden. Eine Abweichung von der angegebenen Reihenfolge war prinzipiell zulässig.

ACE-H: ACE-Hemmer. AH: Antihypertensivum. AT2-A: Angiotensin-II-Antagonist. BD: Blutdruck. DBD: diastolischer Blutdruck. ITT: Intention-to-Treat. KA: Kalziumantagonist. k. A.: keine Angaben. max.: maximal. n. s.: nicht statistisch signifikant. SBD: systolischer Blutdruck. tgl.: täglich.

Tabelle 7: Charakterisierung der Studienpopulation

Studie, Vergleich	**N**	**Alter Jahre (SD)[a]**	**Frauen %**	**Gewicht kg[a] (SD)**	**BMI kg/m² (SD)[a]**	**Systolischer BD, mm Hg (SD)[a]**	**Diastolischer BD, mm Hg (SD)[a]**
Vergleich Diuretika vs. Beta-Blocker							
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							
Bendroflumethiazid	4297	51 / 53[b, c]	48	82 / 70[b, c]	k. A.	158 / 165[b, c]	98 / 99[b, c]
Propranolol	4403	51 / 53[b, c]	48	81 / 70[b, c]	k. A.	158 / 165[b, c]	98 / 99[b, c]
MRC-TMH, 1992							
Amilorid + Hydrochlorothiazid	1081	70[b] / 70[b]	58[d]	k. A.	26 / 27	183 / 186	92 / 90
Atenolol	1102	70[b] /70[b]	59[d]	k. A.	26 / 27	183 / 186	91 / 91
Vergleich Diuretika vs. ACE-Hemmer							
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)
Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten							
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)
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							
Hydrochlorothiazid	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							
Hydrochlorothiazid + Amilorid	3164	65 (7)	53	k. A.	28 (5)	173 (14)	99 (8)
Nifedipin	3157		54	k. A.			
Vergleich Diuretika vs. Angiotensin-II-Antagonisten							
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.							
Vergleich Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer							
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)
Vergleich Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten							
ELSA, 2002							
Atenolol	1157[e]	56 (8)[e]	45[e]	k. A.	27 (4)[e]	163 (13)[e]	101 (5)[e]
Lacidipin	1177[e]	56 (8)[e]	46[e]	k. A	27 (4)[e]	164 (12)[e]	101 (5)[e]

(Fortsetzung)

Tabelle 7 (Fortsetzung): Charakterisierung der Studienpopulation

Studie, Vergleich	**N**	**Alter Jahre (SD)[a]**	**Frauen %**	**Gewicht kg[a]**	**BMI kg/m² (SD)[a]**	**Systolischer BD, mm Hg (SD)[a]**	**Diastolischer BD, mm Hg (SD)[a]**
Vergleich Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten							
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)
Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten							
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)[f]	33[g]	k. A.	32 (6)	156 (17)	98 (7)
Nisoldipin	235	57 (8)[f]	32[g]	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)
Vergleich ACE-Hemmer vs. Angiotensin-II-Antagonisten							
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.							
Vergleich Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten							
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[h]	68 (10)[h]	45[h]	k. A.[h]	27 (4)[h]	152 (18)[h]	87 (10)[h]
Eprosartan	710[h]	68 (10)[h]	46[h]	k. A.[h]	28 (4)[h]	151 (19)[h]	87 (11)[h]

a: Angabe von Mittelwerten und Standardabweichungen bzw. Raten, gerundet.
b: Angaben finden sich nur für beide Geschlechter getrennt: (Mittelwert der Männer / Mittelwert der Frauen).
c: Keine Angaben zur Varianzmessung.
d: Selbst errechnet.
e: Angaben beziehen sich auf 1012 Atenolol- sowie 1023 Lacidipinpatienten, für die eine Ultraschalluntersuchung zur Baseline und mindestens eine Post-Baseline-Untersuchung vorlagen.
f: In einer Nebenpublikation zur ABCD-Studie [44] gibt es, verglichen mit den übrigen Publikationen, diskrepante Angaben bez. der Baselinecharakteristika, die wahrscheinlich auf Tippfehlern beruhen. Die präsentierten stammen aus der Hauptpublikation [42].
g: Errechnet aus Angaben in Tabelle 1, S. 647 [42].
h: Baselineangaben sind nur für 671 Nitrendipin- und 681 Eprosartanpatienten angegeben.

BD: Blutdruck. k. A.: keine Angaben. SD: Standardabweichung.

5.2.2 Studien- und Publikationsqualität

Einzelheiten zur Studien- und Berichtsqualität finden sich in Tabelle 8 („Studien- und Publikationsqualität“). Die daraus resultierende Bewertung ergab für 2 Studien „keine erkennbaren Mängel“, für 7 Studien „leichte Mängel“ und für 7 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 infrage zu stellen wäre, wenn die Mängel behoben würden.

Die HAPPHY-Studie, die MRC-Studie und die MRC-TMH-Studie wurden aufgrund fehlender Angaben zur Verdeckung der Zuteilung bei gleichzeitig nicht verblindetem Studienpersonal als grob mangelhaft eingeschätzt.

Publikationen zur VHAS-Studie wurden als mit groben Mängeln behaftet bewertet, da die Publikationen relevante Dateninkonsistenzen aufwiesen.

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 fielen. Darüber hinaus ist der Verbleib von weiteren etwa 6 % der Patienten unklar, was 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 8 der 16 Studien unklar, ob die Zuweisung zu den Behandlungsgruppen verdeckt erfolgte. 9 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- und der MRC-TMH-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.

Bis auf 3 fanden sich in allen Studien Angaben zur Fallzahlplanung. In der MRC-, der MRC-TMH- und der UKPDS-39-Studie wurden die für diesen Bericht relevanten Zielkriterien im Rahmen einer Subgruppenanalyse bzw. für den vorliegenden Bericht nicht relevante Gruppen (wie z. B. Behandlungsgruppen mit Placebomedikation) erhoben. Das Fehlen einer Fallzahlplanung wird damit begründet, dass Fallzahlberechnungen in diesen Studien jeweils nur für die Hauptauswertungen durchgeführt wurden, und ist damit nicht als kritisch für die Studien- und Publikationsqualität anzusehen.

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 α-Adjustierung).

Angaben zu Studien- und Therapieabbrechern 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 8. 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 Studienabbrecher angegeben. Allerdings wurden im Text 9 Patienten als „lost to follow up“ beschrieben, die nicht zugeordnet werden konnten [41].

Datenkonsistenz innerhalb der Publikationen

Die Publikationen vieler Studien wiesen Dateninkonsistenzen auf, die in der Regel aber nicht relevant waren (vgl. Tabelle 8).

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 zum Alter, Gesamtcholesterin und Blutdruck der Studienteilnehmer gemacht. In der Publikation zur INSIGHT-Studie gab es erhebliche Differenzen zwischen den Zahlenangaben in Tabelle 3 und dem Text hinsichtlich der Patienten, die aufgrund von Nebenwirkungen die Studie abgebrochen hatten. Weiter bestanden Diskrepanzen in der Publikation der diabetischen Subgruppe bezüglich des sekundären Endpunkts zwischen Tabelle und Text [58]. 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 bez. der Baselinecharakteristika, die wahrscheinlich auf Tippfehlern beruhen. 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. in der Anzahl der teilnehmenden Länder, sodass der Aspekt „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 8: 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					
Vergleich Diuretika vs. Beta-Blocker									
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[a]	grobe Mängel[b]
MRC, 1985	adäquat/ k. A.	ja	nein	ja	Subgruppe[c]	Bendroflumethiazid: ~ 17,5 %/~ 38 % Propranolol: ~ 19 %/ ~ 41 %[c]	ja	(ja)[a]	grobe Mängel[b]
MRC-TMH, 1992	adäquat/ k. A.	ja	nein	ja	Subgruppe[c]	Amilorid + Hydrochlorothiazid: 48 %[d] Atenolol: 63 %[d]	ja	ja	grobe Mängel[b]
Vergleich Diuretika vs. ACE-Hemmer									
ALLHAT, 2002	adäquat/ adäquat	ja	ja	unklar	40 000[e] adäquat	Chlorthalidon: 2,7 %/ k. A.[f] Lisinopril: 3,0 %/k. A.[f]	ja	ja	keine Mängel
Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten									
ALLHAT, 2002	adäquat/ adäquat	ja	ja	unklar	40 000[e] adäquat	Chlorthalidon: 2,7 %/ k. A.[f] Amlodipin: 2,9 %/ k. A.[f]	ja	ja	keine Mängel
VHAS, 1997	k. A./ k. A.	ja (erste 6 Monate)[g]	ja (erste 6 Monate)[g]	teilweise[h]	k. A./ adäquat	Chlorthalidon: k. A./ 22,9 % Verapamil: k. A./21,6 %	ja	nein[a]	grobe Mängel[b]

(Fortsetzung)

Tabelle 8 (Fortsetzung): 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					
Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten									
SHELL, 2003	unklar/ adäquat[j]	nein[k]	nein[k]	ja	4800 (5 Jahre)[l]/ adäquat	Chlorthalidon: k. A./ 11 % Lacidipin: k. A./12,3 %	unklar[m]	ja	grobe Mängel[b]
MIDAS, 1996	adäquat/ k. A.	ja	ja	ja	800[n] (3 Jahre)/ adäquat	Hydrochlorothiazid: k. A./ 18 % Isradipin k. A./20 %	ja[o]	ja	leichte Mängel
INSIGHT, 2000	adäquat/ k. A.[p]	ja	ja	ja	6592[q]/ adäquat	Hydrochlorothiazid + Amilorid: 33,1 %[r] Nifedipin: 39,9 %[r]	ja[s]	nein[a]	leichte Mängel
Vergleich Diuretika vs. Angiotensin-II-Antagonisten									
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.									
Vergleich Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer									
UKPDS-39, 1998	adäquat/ adäquat	nein	nein	ja	k. A./ k. A.[t]	Atenolol: k. A.[u] Captopril: k. A.[u]	unklar[v]	ja	grobe Mängel[b]
AASK, 2002	adäquat/ adäquat	ja	ja	ja[w]	1094[x]/ adäquat	Metoprolol: unklar[y]/ k. A. Ramipril: unklar[y]/k. A.	unklar[y]	nein[a]	leichte Mängel
Vergleich Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten									
ELSA, 2002	adäquat/ k. A.	ja	ja	ja	1884/ nicht adäquat[z]	Atenolol: k. A./4,2 % Lacidipin: k. A./3,7 %	ja[aa]	nein[a]	leichte Mängel

(Fortsetzung)

Tabelle 8 (Fortsetzung): 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					
Vergleich Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten									
LIFE, 2002	adäquat/ adäquat[bb]	ja	ja	ja	8300/ adäquat	Atenolol: 2,0 %/k. A. Losartan: 2,3 %/k. A.	ja	ja	keine Mängel
Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten									
ALLHAT, 2002	adäquat/ adäquat	ja	ja	unklar	40 000[e]/ adäquat	Lisinopril: 3,0 %/k. A.[f] Amlodipin: 2,9 %/k. A.[f]	ja	ja	keine Mängel
ABCD, 1998	adäquat/ adäquat	ja	ja	ja	500/ adäquat	Enalapril: k. A./55 % Nisoldipin: k. A./60 %	ja	(ja)[a]	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[a]	grobe Mängel[b]
Vergleich ACE-Hemmer vs. Angiotensin-II-Antagonisten									
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.									

(Fortsetzung)

Tabelle 8 (Fortsetzung): 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					
Vergleich Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten									
VALUE, 2004	adäquat/ k. A.[cc]	ja	ja	ja	1450/ adäquat	Amlodipin: 0,5 %/1,7 %[dd] Valsartan: 0,7 %/1,6 %[ee]	ja[ee]	(ja)[a]	leichte Mängel
MOSES, 2005	adäquat/ adäquat[ff]	nein	nein	ja	716[k]/ adäquat	Nitrendipin: 5,5 %[gg]/k. A. Eprosartan: 6,2 %[gg]/k. A.	ja[hh]	nein[a]	leichte Mängel

a: Beschreibung der Dateninkonsistenzen im Text, Abschnitt 5.2.2 „Studien- und Publikationsqualität“.
b: Begründung für Bewertung der Studien- und Publikationsqualität mit groben Mängeln im Text, siehe Abschnitt 5.2.2 „Studien- und Publikationsqualität“.
c: Die Fallzahl wurde für die Gesamtstudie (medikamentöse blutdrucksenkende Behandlung versus Placebo) kalkuliert. Keine Berechnungen finden sich für den Verum-Verum-Vergleich.
d: Keine separaten Angaben zu Studien- und Therapieabbrechern. Angaben beziehen sich auf Patienten, die die Einnahme der randomisierten Medikation beendeten, inkl. der Patienten, die für das Follow-up zur Verfügung standen, und der Patienten, die nicht mehr für das Follow-up zur Verfügung standen.
e: Keine kumulativen Angaben für die gesamte Studiendauer.
f: Die Gruppengröße aus der Fallzahlberechnung umfasst auch die Doxazosingruppe. Für alle Vergleichsgruppen wurden die Vorgaben der Fallzahl aus der Fallzahlberechnung erfüllt.
g: Das Studiendesign war in den ersten 6 Monaten doppelblind und danach offen (Studienende nach 2 Jahren).
h: Teilweise. Kardiovaskuläre Ereignisse wurden verblindet verifiziert und klassifiziert.
j: Es wird angegeben, dass eine zentrale Randomisierung stattfand.
k: In 12 zusätzlichen Zentren erfolgte die Durchführung während des ersten Jahres doppelblind.
l: Die errechnete Fallzahl wurde in dieser Studie nicht erreicht.
m: Es ist unklar, wie viele Patienten tatsächlich in den Auswertungen berücksichtigt wurden.
n: Es bleibt unklar, ob die Fallzahl der ursprünglichen Powerberechnung 800 oder 920 betrug.
o: Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben (3,5 % in der Nitrendipin- und 4,1 % in der Eprosartangruppe), wurden in die Analysen nicht eingeschlossen.
p: Information aus Autorenanfrage: „individual packs“.
q: Da man ursprünglich in der Fallzahlberechnung von einem höheren Durchschnittsalter ausging, wurden im Laufe der Studie 386 zusätzliche Probanden aus skandinavischen Studienzentren eingeschlossen.

(Fortsetzung)

Tabelle 8 (Fortsetzung): Studien- und Publikationsqualität

r: Angaben beziehen sich auf die Teilnehmer aus den nicht ausgeschlossenen Studienzentren und auf die eingeschlossenen Abbrecher und Patienten, die lost-to-follow-up waren.
s: Die Patienten der 10 ausgeschlossenen Zentren sind in der ITT-Analyse nicht berücksichtigt.
t: Angaben zur Power finden sich nur zur intensivierten versus weniger intensivierten Blutdrucktherapie.
u: Angaben zur Anzahl der Studienabbrecher fanden sich nur für den gesamten Hypertoniearm (der intensiviert und weniger intensiviert behandelten Gruppen).
v: 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.
w: Teilweise verblindete Endpunkterhebung (Verblindung der kardiovaskulären Ereignisse).
x: 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.
y: 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.
z: Weder Fallzahl noch Berechnung stimmt mit dem Studienprotokoll überein. Außerdem werden in der Publikation Zanchetti et al. [79] andere Angaben zur Fallzahl gemacht.
aa: 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.
bb: Information zum Concealment aus Stellungnahme zum Berichtsplan 1.0, siehe Anhang E.
cc: Die Randomisierungsliste wurde zentral erstellt.
dd: 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.
ee: Der Anteil der nicht in den Analysen berücksichtigten Patienten (68 von 15 313) ist vernachlässigbar klein.
ff: Es wird in der Publikation Schrader et al. [70] erwähnt: „the randomization sequence being blocked from previewing“.
gg: Errechnet aus Angaben im Text.
hh: Patienten, die keine Studienmedikation erhalten haben (3,5 % in der Nitrendipin- und 4,1 % in der Eprosartangruppe), wurden in die Analysen nicht eingeschlossen.

ITT: Intention to Treat. k. A.: keine Angaben. LOCF: last observation carried forward. PJ: Patientenjahre.

5.3 Ergebnisse zu Therapiezielen

Die in Abschnitt 4.1.3 beschriebenen patientenrelevanten Therapieziele ließen sich im Wesentlichen in 7 Oberkategorien zusammenfassen und sind 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 (Notwendigkeit einer Dialyse- oder Nierentransplantationstherapie) und Verschlechterung der Nierenfunktion (als Surrogat für terminale Niereninsuffizienz)
5. Krankenhausaufenthalte
6. gesundheitsbezogene Lebensqualität (einschließlich der Berufsfähigkeit und sonstiger Aktivitäten des täglichen Lebens) und Therapiezufriedenheit
7. sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen
   a. Diabetesmanifestation
   b. weitere unerwünschte Ereignisse
   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 der Zusammenfassung in Abschnitt 5.6.3 „Ergebnisse des Wirkstoffgruppenvergleichs“ die Ergebnisse zu den Therapiezielen „Gesamtmortalität“ und „schwere kardiovaskuläre Komplikationen“ 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, der kombinierte kardiovaskuläre Endpunkt aufgrund methodischer Probleme, nicht berücksichtigt und werden jeweils in Abschnitt 5.3 „Ergebnisse zu Therapiezielen“ beschrieben.

5.3.1 Gesamtmortalität

Wie in Tabelle 9 dargestellt, wurde in allen eingeschlossenen Studien der Nutzen hinsichtlich der Gesamtmortalität berichtet. Eine metaanalytische Zusammenfassung konnte für 5 Wirkstoffgruppenvergleiche durchgeführt werden. Detaillierte Angaben zur Gesamtmortalität finden sich in Tabelle 10.

Tabelle 9: Gesamtmortalität, Überblick über die Studienlage und die erstellten Meta-Analysen

	Diuretika	**Beta-Blocker**	**ACE-Hemmer**	**Kalzium-antagonisten**
Beta-Blocker	*HAPPHY* *MRC* *MRC-TMH*			
ACE-Hemmer	ALLHAT	*AASK* *UKPDS-39*		
Kalzium-antagonisten	*ALLHAT* *INSIGHT* *MIDAS* *SHELL* *VHAS*	ELSA	*ABCD* *ALLHAT* *JMIC-B*	
AT-II-Antagonisten	-	LIFE	-	*MOSES* *VALUE*

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

Diuretika vs. Beta-Blocker

Im Vergleich der Diuretika mit den Beta-Blockern war aufgrund der hohen Heterogenität ($I^2 = 47{,}2\ \%$, $p = 0{,}15$) in den gefundenen Effekten der Gesamtmortalität eine gepoolte Analyse der Studien nicht sinnvoll. In der MRC-TMH-Studie zeigte sich ein auffälliger numerischer Unterschied zugunsten der Diuretika, der sich in den anderen beiden Studien nicht zeigte (Abbildung 2). Die Ergebnisse der Sensitivitätsanalyse ohne die MRC-TMH-Studie sind zwar frei von Heterogenität, jedoch nicht statistisch signifikant zugunsten einer der beiden Wirkstoffgruppen (Abbildung 3).

Ein wesentlicher Unterschied zwischen den Studien bestand darin, dass die HAPPHY-Studie ausschließlich Männer einschloss und die MRC-Studie sowie die MRC-TMH-Studie ein ausgewogenes Geschlechterverhältnis aufwiesen. Es zeigten sich aber bezüglich der

Gesamtmortalität keine Unterschiede zur MRC-Studie, die zu gleichen Teilen Männer und Frauen einschloss. In der MRC-TMH-Studie waren die jeweiligen Vergleichspartner als Eskalation in der jeweils anderen Gruppe vorgesehen. Zudem schloss die MRC-TMH-Studie ein deutlich älteres Patientenkollektiv als die beiden anderen Studien ein. Eine mögliche Erklärung wäre die unterschiedliche Wirkung der in den Studien unterschiedlich verwendeten Wirkstoffe (MRC: Bendroflumethiazid vs. Propranolol; HAPPHY: Bendroflumethiazid / Hydrochlorothiazid vs. Atenolol / Metoprolol / Propranolol; MRC-TMH: Amilorid + Hydrochlorothiazid vs. Atenolol). Allerdings lagen aus der HAPPHY-Studie keine Angaben dazu vor, wie viele Patienten jeweils 1 der 3 verwendeten Beta-Blocker erhielten. Eine Erklärungsmöglichkeit für die vorhandene Heterogenität der Ergebnisse könnte ein fehlender Klasseneffekt für die Beta-Blocker sein, wobei die vorliegenden Ergebnisse keine klare Evidenz für diesen Sachverhalt beschreiben.

Aufgrund der unterschiedlichen Ergebnisse der 3 Studien ohne sichere Begründung der Heterogenität ist eine gemeinsame Aussage zum Effektunterschied zwischen den Diuretika und den Beta-Blockern bez. der Gesamtmortalität nicht möglich. Auf Einzelstudienebene wurde kein statistisch signifikanter Unterschied berichtet.

Abbildung 2: Meta-Analyse Diuretika vs. Beta-Blocker, Gesamtmortalität

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

Abbildung 3: Meta-Analyse Diuretika vs. Beta-Blocker, Gesamtmortalität; Modell mit festen Effekten, Sensitivitätsanalyse ohne MRC-TMH-Studie

DIU: Diuretika, BB: Beta-Blocker, n: Zahl der verstorbenen Patienten, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: relatives Risiko, 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 10).

Diuretika vs. Kalziumantagonisten

Angaben zum Vergleich von Diuretika mit Kalziumantagonisten fanden sich in 5 Studien. Die Meta-Analyse der Ergebnisse aus diesen Studien zeigte keinen statistisch signifikant unterschiedlichen Effekt hinsichtlich der Gesamtmortalität (Abbildung 4). Wie in Abbildung 5 dargestellt, erbrachte die Sensitivitätsanalyse ohne die ALLHAT-Studie ebenfalls kein statistisch signifikantes Ergebnis.

Abbildung 4: 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, KI: Konfidenzintervall

Abbildung 5: 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, KI: Konfidenzintervall

Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer

Im Vergleich der Beta-Blocker mit ACE-Hemmern war aufgrund der hohen Heterogenität ($I^2 = 46{,}2$ %, $p = 0{,}17$) in den gefundenen Effekten der Gesamtmortalität eine gepoolte Analyse der Studien nicht sinnvoll. Die Schätzer der beiden Studien zeigten in gegenläufige Richtungen. In der UKPDS-39-Studie, die ausschließlich Patienten mit Diabetes beinhaltete,

lag der Schätzer auf der Seite der Beta-Blocker und in der AASK-Studie, die Afroamerikaner einschloss, lag der Schätzer auf der Seite des ACE-Hemmers (Abbildung 6).

Aufgrund der unterschiedlichen Ergebnisse und der unterschiedlichen Patienten der beiden Studien ist eine gemeinsame Aussage zum Effektunterschied zwischen den Diuretika und den Beta-Blockern bezüglich der Gesamtmortalität nicht möglich. Auf Einzelstudienebene wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet.

Abbildung 6: Meta-Analyse Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer, Gesamtmortalität

BB: Beta-Blocker, ACE-H: ACE-Hemmer, n: Zahl der Patienten, RR: relatives Risiko, 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, eigene Berechnung]: 1,33 [0,65; 2,73]; weitere Angaben dazu vgl. Tabelle 10).

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, jedoch numerisch auffällig zugunsten der Angiotensin-II-Antagonisten (HR [unadjustiert]: 1,14 [0,99; 1,30]; p = 0,077; vgl. dazu Tabelle 10). Wie in Abschnitt 5.5.3 „Subgruppenanalysen“ ersichtlich ist, liegt hier jedoch ein Hinweis auf einen Effekt für Patienten mit Diabetes mellitus zugunsten der Angiotensin-II-Antagonisten vor (RR 1,59; 95 %-KI [1,19; 1,23]), der sich für Nichtdiabetiker nicht zeigt (RR 1,03; 95 %-KI [0,89; 1,20]).

ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten

Abbildung 7 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 8).

Abbildung 7: 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, KI: Konfidenzintervall

Abbildung 8: 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, KI: Konfidenzintervall

Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten

Die metaanalytische Zusammenfassung der beiden vorliegenden Studien zeigte keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Wirkstoffgruppen Kalziumantagonisten und Angiotensin-II-Antagonisten hinsichtlich der Gesamtmortalität (Abbildung 9).

Abbildung 9: 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, KI: Konfidenzintervall

Zusammenfassung der Datenlage, Gesamtmortalität

Aufgrund der Heterogenität der Ergebnisse ist eine gemeinsame Aussage bez. der Diuretika im Vergleich zu den Beta-Blockern sowie bez. der Beta-Blocker im Vergleich zu den ACE-Hemmern nicht möglich. Allerdings lieferten die Einzelstudien ebenfalls jeweils keinen statistisch signifikanten Unterschied. Es gibt einen Hinweis darauf, dass die Angiotensin-II-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus einen Zusatznutzen gegenüber Beta-Blockern hinsichtlich der Gesamtmortalität haben; für Patienten ohne Diabetes mellitus gibt es solch einen Hinweis nicht. Bei den übrigen Vergleichen lagen keine Belege oder Hinweise auf einen Zusatznutzen vor; entweder wurde kein Unterschied nachgewiesen oder die Datenlage war heterogen. Abbildung 10 zeigt eine Gesamtschau der Ergebnisse zu diesem Endpunkt.

Gesamtmortalität

a: Für Diabetiker liegt ein Hinweis auf einen Effekt zugunsten der Angiotensin-II-Antagonisten vor.

KI: Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko

Das bei heterogenen Ergebnissen dargestellte Intervall entspricht der Vereinigung aller Konfidenzintervalle aller Studien für den entsprechenden Vergleich.

Abbildung 10: Zusammenfassende Darstellung aller vergleichenden Studien (inkl. Meta-Analysen oder Präsentation der Einzelstudien), Gesamtmortalität

Tabelle 10: Ereignisse, Gesamtmortalität

Studie **Vergleich**	**Gesamtmortalität**	
	Häufigkeit	**Ereignisrate pro 1000 Patientenjahre**
Vergleich Diuretika vs. Beta-Blocker		
HAPPHY, 1987		
p	> 0,20	k. A.
Diuretika[a]	101/3272 (3 %)	8,3/1000 PJ
Beta-Blocker[a]	96/3297 (3 %)	7,7/1000 PJ
MRC, 1985		
p	k. A.	0,71
Bendroflumethiazid	128/4297 (3 %)	6,0/1000 PJ
Propranolol	120/4403 (3 %)	5,5/1000 PJ
MRC-TMH, 1992		
p	0,07	k. A.
Amilorid + Hydrochlorothiazid	134/1081 (12 %)	21,3/1000 PJ
Atenolol	167/1102 (15 %)	26,4/1000 PJ
Vergleich Diuretika vs. ACE-Hemmer		
ALLHAT, 2002		
p	k. A.	0,90
Chlorthalidon	2203/15 255 (14 %)	28,8/1000 PJ
Lisinopril	1314/9054 (15 %)	28,7/1000 PJ
Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten		
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.[b]	-
Chlorthalidon	4/707 (1 %)	k. A./1000 PJ
Verapamil	5/707 (1 %)	k. A./1000 PJ
SHELL, 2003		
p	k. A.	0,09[c]
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[d]	172/3164 (5 %)	k. A./1000 PJ
Nifedipin	176/3157 (5 %)	k. A./1000 PJ

(Fortsetzung)

Tabelle 10 (Fortsetzung): Ereignisse, Gesamtmortalität

Studie **Vergleich**	**Gesamtmortalität**	
	Häufigkeit	**Ereignisrate pro 1000 Patientenjahre**
Vergleich Diuretika vs. Angiotensin-II-Antagonisten		
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.		
Vergleich Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer		
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. [b]
Metoprolol	38/441 (9 %)	20/1000 PJ
Ramipril	29/436 (7 %)	15/1000 PJ
Vergleich Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten		
ELSA, 2002		
p	n. s.[b]	n. s.[b]
Atenolol	17/1157 (1 %)	4,7/1000 PJ
Lacidipin	13/1177 (1 %)	3,6/1000 PJ
Vergleich Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten		
LIFE, 2000		
p	k. A.	0,077[c]
Atenolol	431/4588 (9 %)	19,6/1000 PJ
Captopril	383/4605 (8 %)	17,3/1000 PJ
Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten		
ALLHAT, 2002		
p	0,214	k. A.
Lisinopril	1314/9054 (15 %)	28,7/1000 PJ
Amlodipin	1256/9048 (14 %)	28,0/1000 PJ
ABCD, 1998		
p	n. s.[e]	-
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[f]	15/822 (2 %)	8,4/1000 PJ
Nifedipin	12/828 (1 %)	6,2/1000 PJ
Vergleich ACE-Hemmer vs. Angiotensin-II-Antagonisten		
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.		

(Fortsetzung)

Tabelle 10 (Fortsetzung): Ereignisse, Gesamtmortalität

Studie **Vergleich**	**Gesamtmortalität**	
	Häufigkeit	**Ereignisrate pro 1000 Patientenjahre**
Vergleich Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten		
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.[b]	0,725
Nitrendipin	52/671[g] (8 %)	k. A./1000 PJ
Eprosartan	57/681[g] (8 %)	k. A./1000 PJ

a: Diuretikum war Bendroflumethiazid oder Hydrochlorothiazid, Beta-Blocker war Atenolol, Metoprolol oder Propranolol.
b: Keine p-Wert-Angabe, jedoch Beschreibung im Text, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vorhanden war.
c: p-Wert aus Überlebenszeitanalyse.
d: Kombinationspräparat aus Hydrochlorothiazid und Amilorid.
e: Keine Angaben zum p-Wert. Aus dem angegebenen Konfidenzintervall wird aber klar, dass keine statistische Signifikanz gegeben ist.
f: Enalapril, Imidapril,Lisinopril.
g: Bei 2 Personen in der Nitrendipingruppe und 1 Person in der Eprosartangruppe ist der Vitalstatus unbekannt. Es ist auch unklar, wie mit diesen Personen in der Auswertung umgegangen wurde.

k. A.: keine Angaben. n. s.: nicht statistisch signifikant. PJ: Patientenjahre. vs.: versus.

5.3.2 Schwere kardiovaskuläre Komplikationen (kardiovaskuläre Erkrankungen [CVD])

In der Zusammenschau aller Studien lassen sich unter „schwere kardiovaskuläre Komplikationen (kardiovaskuläre Erkrankungen)“ folgende Endpunkte sinnvoll zusammenfassen: Myokardinfarkt, tödlich und nicht tödlich; Insult, tödlich und nicht tödlich; Gesamtrate der Herzinsuffizienz; ein kombinierter Endpunkt kardiovaskulärer Komplikationen (tödlich und nicht tödlich verlaufende kardiale, tödliche und nicht tödlich verlaufende zerebrale Ereignisse und sonstige tödlich 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 11 dargestellt, wurde in 12 eingeschlossenen Studien der Nutzen hinsichtlich aller tödlichen und nicht tödlich verlaufenden Myokardinfarkte (Gesamtrate der Myokardinfarkte) berichtet und eine metaanalytische Zusammenfassung konnte für 3

Wirkstoffgruppenvergleiche durchgeführt werden. Detaillierte Angaben zur Gesamtrate der Myokardinfarkte in den einzelnen Studien finden sich in Tabelle 12.

Tabelle 11: Gesamtrate der Myokardinfarkte, Überblick über die Studienlage und die erstellten Meta-Analysen

	Diuretika	**Beta-Blocker**	**ACE-Hemmer**	**Kalzium-antagonisten**
Beta-Blocker	*HAPPHY* *MRC* (MRC-TMH)			
ACE-Hemmer	(ALLHAT)	(AASK) UKPDS-*39*		
Kalzium-antagonisten	(ALLHAT) *INSIGHT* *MIDAS* *SHELL* *VHAS*	ELSA	*ABCD* (ALLHAT) *JMIC-B*	
AT-II-Antagonisten	-	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 formatiert.

Diuretika vs. Beta-Blocker

Von 3 vorhandenen Studien zum Vergleich Diuretika vs. Beta-Blocker beschrieben 2 Studien den Effekt hinsichtlich der Gesamtrate der Myokardinfarkte. Aufgrund der hohen Heterogenität ($I^2 = 60{,}6$ %) in den gefundenen Effekten war eine gepoolte Analyse der Studien nicht sinnvoll. Die Schätzer der beiden Studien zeigten in gegenläufige Richtungen. In der HAPPHY-Studie lag der Schätzer auf der Seite der Diuretika, in der MRC-Studie auf der Seite der Beta-Blocker (Abbildung 11).

Ein wesentlicher Unterschied zwischen den Studien bestand darin, dass die HAPPHY-Studie ausschließlich Männer einschloss und die MRC-Studie ein ausgewogenes Geschlechterverhältnis aufwies. Eine mögliche Erklärung wäre die unterschiedliche Wirkung der in den Studien unterschiedlich verwendeten Wirkstoffe (MRC: Bendroflumethiazid vs. Propranolol; HAPPHY: Bendroflumethiazid / Hydrochlorothiazid vs. Atenolol / Metoprolol / Propranolol). Allerdings lagen aus der HAPPHY-Studie keine Angaben dazu vor, wie viele Patienten jeweils 1 der 3 verwendeten Beta-Blocker erhielten. Eine Erklärungsmöglichkeit für die vorhandene Heterogenität der Ergebnisse könnte ein fehlender Klasseneffekt für die Beta-Blocker sein, wobei die vorliegenden Ergebnisse keine klare Evidenz für diesen Sachverhalt darstellen.

Aufgrund der unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Studien ist eine gemeinsame Aussage zum Effektunterschied zwischen den Diuretika und den Beta-Blockern bez. der Gesamtrate der Myokardinfarkte nicht möglich. Auf Einzelstudienebene wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet.

Abbildung 11: Meta-Analyse Diuretika vs. Beta-Blocker, Gesamtrate der Myokardinfarkte

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

Diuretika vs. ACE-Hemmer

Die Gesamtrate der Myokardinfarkte wurde in der ALLHAT-Studie, die ein Diuretikum mit einem ACE-Hemmer vergleicht, nicht erfasst.

Diuretika vs. Kalziumantagonisten

Es konnten 4 Studien zum Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten in der Meta-Analyse berücksichtigt werden (Abbildung 12). Das Ergebnis zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen.

Abbildung 12: 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, 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).

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]).

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 vs. Angiotensin-II-Antagonisten mit 4 % vergleichbar (HR: 0,93 [0,76; 1,14]).

ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten

In 2 (ABCD, JMIC-B) der 3 Studien zum Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten fanden sich Angaben zur Gesamtrate der Myokardinfarkte. Aufgrund der hohen Heterogenität (I^2 = 81,8 %) in den gefundenen Effekten war eine gepoolte Analyse der Studien nicht

sinnvoll. In beiden Studien lagen die Schätzer auf der Seite der ACE-Hemmer, wobei lediglich in der ABCD-Studie ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten der ACE-Hemmer beobachtet wurde. In der JMIC-B-Studie wurde kein statistisch signifikanter Unterschied beobachtet (Abbildung 13).

Die Heterogenität der Meta-Analyse war möglicherweise durch die speziellen Populationen der beiden Studien bedingt (ABCD-Studie nur Diabetiker, JMIC-B-Studie nur Japaner). Die vergleichsweise kleine ABCD-Studie wurde bei Typ-2-Diabetikern durchgeführt und verglich primär eine intensivierte vs. eine moderate Blutdrucksenkung. Im Rahmen eines faktoriellen Designs wurden die Patienten zusätzlich zu einer Behandlung mit einem ACE-Hemmer vs. einen Kalziumantagonisten randomisiert. Die Myokardinfarktrate war ein sekundärer Endpunkt. Da in der ABCD-Studie ein deutlicher statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der ACE-Hemmer gezeigt wurde, wird von einem Hinweis auf einen Effekt für die spezielle Population der Diabetiker ausgegangen. In der JMIC-B-Studie zeigt sich allerdings praktisch kein Unterschied in der Subgruppe der Patienten mit vorbestehendem Diabetes mellitus (RR: 1,15 [0,29; 4,53], eigene Berechnung).

Abbildung 13: Meta-Analyse ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, Gesamtrate der Myokardinfarkte

ACE-H: ACE-Hemmer, KA: Kalziumantagonisten, n: Zahl der Patienten mit Myokardinfarkt, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: relatives Risiko, 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: 0,84; 95 %-KI [0,72; 0,98]; p = 0,02).

Zusammenfassung der Datenlage, Gesamtrate der Myokardinfarkte

Hinsichtlich des Auftretens von tödlich und nicht tödlich verlaufenden Myokardinfarkten gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen für die ACE-Hemmer im Vergleich mit den Kalziumantagonisten in der speziellen Gruppe von Diabetikern. Im Vergleich mit Angiotensin-II-Antagonisten gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der Kalziumantagonisten hinsichtlich des Myokardinfarktrisikos. Bei den übrigen Vergleichen lagen keine Belege für oder Hinweise auf einen Zusatznutzen vor; entweder wurde kein Unterschied nachgewiesen oder die Datenlage war heterogen oder es waren keine Daten vorhanden. Abbildung 14 zeigt eine Gesamtschau der Ergebnisse zu diesem Endpunkt.

Myokardinfarkt

a: Es liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für die ACE-Hemmer im Vergleich mit den Kalziumantagonisten in der speziellen Gruppe von Diabetikern vor.

KI: Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko

Das bei heterogenen Ergebnissen dargestellte Intervall entspricht der Vereinigung aller Konfidenzintervalle aller Studien für den entsprechenden Vergleich.

Abbildung 14: Zusammenfassende Darstellung aller vergleichenden Studien (inkl. Meta-Analysen oder Präsentation der Einzelstudien), Gesamtrate der Myokardinfarkte

Tabelle 12: Ereignisse, Myokardinfarkt

Studie	Vergleich	Anteil der Patienten mit Myokardinfarkt[a] (alle Prozentangaben gerundet)		
		gesamt[b]	tödlich[b]	nicht tödlich[b]
Vergleich Diuretika vs. Beta-Blocker				
HAPPHY, 1987	p-Wert	0,20	-	> 0,20
	Diuretika[c]	116/3272 (3,5 %)	k. A.	75/3272 (2,3 %)
	Beta-Blocker[c]	132/3297 (4,0 %)	k. A.	84/3297 (2,5 %)
	p-Wert	> 0,20	-	> 0,20
	Diuretika[c]	9,5/1000 PJ	k. A./1000 PJ	6,1/1000 PJ
	Beta-Blocker[c]	10,6/1000 PJ	k. A./1000 PJ	6,8/1000 PJ
MRC, 1985	p-Wert	k. A.	-	-
	Bendroflumethiazid	119/4297 (2,8 %)	k. A.	k. A.
	Propranolol	103/4403 (2,3 %)	k. A.	k. A.
	p-Wert	-	-	-
	Bendroflumethiazid	5,6/1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ
	Propranolol	4,8/1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ
MRC-TMH, 1992	p-Wert	k. A.	k. A.	k. A.
	Amilorid + Hydrochlorothiazid	k. A.	k. A.	k. A.
	Atenolol	k. A.	k. A.	k. A.
	p-Wert	-	-	-
	Amilorid + Hydrochlorothiazid	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ
	Atenolol	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ
Vergleich Diuretika vs. ACE-Hemmer				
ALLHAT, 2002	p-Wert	-	k. A.	-
	Chlorthalidon	k. A.	296/15255 (2 %)	k. A.[d]
	Lisinopril	k. A.	157/9054 (2 %)	k. A.[d]
	p-Wert	-	0,25	-
	Chlorthalidon	k. A./1000 PJ	4,0/1000 PJ	k. A.[d]
	Lisinopril	k. A./1000 PJ	3,7/1000 PJ	k. A.[d]

(Fortsetzung)

Tabelle 12 (Fortsetzung): Ereignisse, Myokardinfarkt

Studie	Vergleich	Anteil der Patienten mit Myokardinfarkt[a] (alle Prozentangaben gerundet)		
		gesamt[b]	tödlich[b]	nicht tödlich[b]
Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten				
ALLHAT, 2002	p-Wert	-	k. A.	-
	Chlorthalidon	k. A.	296/1 (2 %)	k. A.[d]
	Amlodipin	k. A.	169/9048 (2 %)	k. A.[d]
	p-Wert	-	0,66	-
	Chlorthalidon	k. A./1000 PJ	4,0/1000 PJ	k. A.[d]
	Amlodipin	k. A./1000 PJ	3,8/1000 PJ	k. A.[d]
VHAS, 1997	p-Wert	k. A.	-	k. A.
	Chlorthalidon	9/707 (1,3 %)	k. A.[e]	5/707 (0,7 %)
	Verapamil	8/707 (1,1 %)	k. A.[e]	5/707 (0,7 %)
	p-Wert	-	-	-
	Chlorthalidon	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
SHELL, 2003	p-Wert	k. A.	-	-
	Chlorthalidon	14/940 (1,5 %)	k. A.	k. A.
	Lacidipin	12/942 (1,3 %)	k. A.	k. A.
	p-Wert	0,67	-	-
	Chlorthalidon	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
MIDAS, 1996	p-Wert	k. A.	-	-
	Hydrochlorothiazid	5/441 (1,1 %)	k. A.	k. A.
	Isradipin	6/442 (1,4 %)	k. A.	k. A.
	p-Wert	0,77	-	-
	Hydrochlorothiazid	11,3/1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ
	Isradipin	13,5/1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ

(Fortsetzung)

Tabelle 12 (Fortsetzung): Ereignisse, Myokardinfarkt

Studie	Vergleich	Anteil der Patienten mit Myokardinfarkt[a] (alle Prozentangaben gerundet)		
		gesamt[b]	tödlich[b]	nicht tödlich[b]
Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten				
INSIGHT, 2000	p-Wert	k. A.	0,02	0,52
	Co-Amilozide[f]	61/3164 (1,9 %)	5/3164 (0,2 %)	56/3164 (1,8 %)
	Nifedipin	77/3157 (2,4 %)	16/3157 (0,5 %)	61/3157 (1,9 %)
	p-Wert	-	-	-
	Co-Amilozide[f]	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
Vergleich Diuretika vs. Angiotensin-II-Antagonisten				
Zu diesem Vergleich wurden keine Studien eingeschlossen.				
Vergleich Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer				
UKPDS-39, 1998	p-Wert	k. A.	k. A.	k. A.
	Atenolol	46[g]/358 (13 %)	24/358 (6,7 %)	21/358 (6 %)
	Captopril	61/400 (15 %)	35/400 (8,8 %)	30/400 (8 %)
	p-Wert	0,35	0,31	0,35
	Atenolol	16,9/1000 PJ	8,5/1000 PJ	7,7/1000 PJ
	Captopril	20,2/1000 PJ	11,1/1000 PJ	10,0/1000 PJ
AASK, 2002	p-Wert	k. A.	k. A.	k. A.
	Metoprolol	k. A.	k. A.	k. A.
	Ramipril	k. A.	k. A.	k. A.
	p-Wert	-	-	-
	Metoprolol	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

(Fortsetzung)

Tabelle 12 (Fortsetzung): Ereignisse, Myokardinfarkt

Studie	Vergleich	Anteil der Patienten mit Myokardinfarkt[a] (alle Prozentangaben gerundet)		
		gesamt[b]	tödlich[b]	nicht tödlich[b]
Vergleich Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten				
ELSA, 2002	p-Wert	n. s.[h]	-	-
	Atenolol	17/1157 (1,5 %)	k. A.	k. A.
	Lacidipin	18/1177 (1,5 %)	k. A.	k. A.
	p-Wert	n. s.[h]	-	-
	Atenolol	4,7/1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ
	Lacidipin	5,0/1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ
Vergleich Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten				
LIFE, 2002	p-Wert	k. A.	-	-
	Atenolol	188/4588 (4 %)	k. A.	k. A.
	Losartan	198/4605 (4 %)	k. A.	k. A.
	p-Wert	0,491[j]	-	-
	Atenolol	8,7/1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ
	Losartan	9,2/1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ
Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten				
ALLHAT, 2002	p-Wert	-	k. A.	-
	Lisinopril	k. A.	157/9054 (2 %)	k. A.[d]
	Amlodipin	k. A.	169/9048 (2 %)	k. A.[d]
	p-Wert	-	k. A.	-
	Lisinopril	k. A./1000 PJ	3,7/1000 PJ	k. A./1000 PJ[d]
	Amlodipin	k. A./1000 PJ	3,8/1000 PJ	k. A./1000 PJ[d]

(Fortsetzung)

Tabelle 12 (Fortsetzung): Ereignisse, Myokardinfarkt

Studie	Vergleich	Anteil der Patienten mit Myokardinfarkt[a] (alle Prozentangaben gerundet)		
		gesamt[b]	tödlich[b]	nicht tödlich[b]
Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten				
ABCD, 1998	p-Wert	0,001	k. A.	0,001
	Enalapril	5/235 (2 %)	0[k]/235(0 %)	5/235 (2 %)
	Nisoldipin	25/235 (11 %)	3[k]/235 (1 %)	22/235 (9 %)
	p-Wert	-	-	-
	Enalapril	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
JMIC-B, 2004	p-Wert	-	-	-
	ACE-Hemmer[l]	13/822 (2 %)	k. A.	k. A.
	Nifedipin	16/828 (2 %)	k. A.	k. A.
	p-Wert	0,47	-	-
	ACE-Hemmer[l]	7,3/1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ
	Nifedipin	8,4/1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ
Vergleich ACE-Hemmer vs. Angiotensin-II-Antagonisten				
Zu diesem Vergleich wurden keine Studien eingeschlossen.				
Vergleich Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten				
VALUE, 2004	p-Wert	k. A.	-	-
	Amlodipin	313/7596 (4,1 %)	k. A.	k. A.
	Valsartan	369/7649 (4,8 %)	k. A.	k. A.
	p-Wert	0,02	-	-
	Amlodipin	9,6/1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ
	Valsartan	11,4/1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ

(Fortsetzung)

Tabelle 12 (Fortsetzung): Ereignisse, Myokardinfarkt

Studie	Vergleich	Anteil der Patienten mit Myokardinfarkt[a] (alle Prozentangaben gerundet)		
		gesamt[b]	tödlich[b]	nicht tödlich[b]
Vergleich Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten				
MOSES, 2005	p-Wert	-	-	-
	Nitrendipin	k. A.	k. A.	k. A.
	Eprosartan	k. A.	k. A.	k. A.
	p-Wert	-	-	-
	Nitrendipin	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

a: Erstereignisse, wenn nicht anders angegeben.
b: In der ersten Zeile werden die Anzahl von Patienten mit Ereignissen und alle Patienten angegeben. In der zweiten Zeile werden die Ereignisraten pro Gruppenvergleich pro 1000 Patientenjahre angegeben.
c: Diuretikum war Bendroflumethiazid oder Hydrochlorothiazid, Beta-Blocker war Atenolol, Metoprolol oder Propranolol.
d: Der Anteil der nicht tödlichen Myokardinfarkte am primären Endpunkt betrug 64 bis 66 %.
e: 4 kardiale Todesfälle in der Chlorthalidongruppe und 3 kardiale Todesfälle in der Verapamilgruppe.
f: Kombinationspräparat aus Hydrochlorothiazid und Amilorid.
g: Tödliche und nicht tödliche Myokardinfarkte und plötzlicher Herztod.
h: Keine p-Wert-Angabe, jedoch Beschreibung im Text, dass kein signifikanter Unterschied wischen den Gruppen vorhanden war.
j: Adjustiert für Ausmaß der linksventrikulären Hypertrophie und Framingham Risk Score.
k: Errechneter Wert anhand der Angaben in Tabelle 3 [43].
l: Enalapril, Imidapril, Lisinopril.

k. A.: keine Angabe. PJ: Patientenjahre. n. s.: nicht signifikant.

5.3.2.2 Gesamtrate der Insulte

In 14 eingeschlossenen Studien wurde der Endpunkt „tödliche und nicht tödlich verlaufende Insulte (Gesamtrate der Insulte)“ berichtet (Tabelle 13). Detaillierte Angaben zur Häufigkeit der Gesamtrate der Insulte in den einzelnen Studien finden sich in Tabelle 14.

Eine metaanalytische Zusammenfassung konnte für 5 Wirkstoffgruppenvergleiche durchgeführt werden. Daten zu TIA finden sich in Anhang K.

Tabelle 13: Gesamtrate der Insulte, Überblick über die Studienlage und die erstellten Meta-Analysen

	Diuretika	**Beta-Blocker**	**ACE-Hemmer**	**Kalzium-antagonisten**
Beta-Blocker	*HAPPHY* *MRC* *MRC-TMH*			
ACE-Hemmer	ALLHAT	*AASK* *UKPDS-39*		
Kalzium-antagonisten	*ALLHAT* *INSIGHT* *MIDAS* *SHELL* *VHAS*	ELSA	*ABCD* *ALLHAT* (JMIC-B)	
AT-II-Antagonisten	-	LIFE	-	*MOSES* *VALUE*

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 formatiert.

Diuretika vs. Beta-Blocker

Zu dem Wirkstoffvergleich Diuretika vs. Beta-Blocker berichteten alle 3 eingeschlossenen Studien Insultraten. Aufgrund der hohen Heterogenität ($I^2 = 77{,}0\ \%$) in den gefundenen Effekten war eine gepoolte Analyse der Studien nicht sinnvoll. Die Schätzer der 3 Studien zeigten in gegenläufige Richtungen. In der MRC-Studie fand sich ein statistisch signifikanter Vorteil für das Diuretikum. In der MRC-TMH-Studie lag der Schätzer ebenfalls auf der Seite des Diuretikums. In der HAPPHY-Studie dagegen lag der Schätzer auf der Seite der Beta-Blocker (Abbildung 15).

Ein wesentlicher Unterschied zwischen den Studien bestand darin, dass die HAPPHY-Studie ausschließlich Männer einschloss und die MRC-Studie sowie die MRC-TMH-Studie ein ausgewogenes Geschlechterverhältnis aufwiesen. In der MRC-Studie ergab sich allerdings kein Hinweis auf eine Wechselwirkung zwischen Geschlecht und Behandlungseffekt.

In der MRC-TMH-Studie waren die jeweiligen Vergleichspartner als Eskalation in der jeweils anderen Gruppe vorgesehen. Die MRC-TMH-Studie schloss ein deutlich älteres Patientenkollektiv als die beiden anderen Studien ein. Eine mögliche Erklärung wäre die unterschiedliche Wirkung der in den Studien unterschiedlich verwendeten Wirkstoffe (MRC: Bendroflumethiazid vs. Propranolol; HAPPHY: Bendroflumethiazid / Hydrochlorothiazid vs. Atenolol / Metoprolol / Propranolol; MRC-TMH: Amilorid + Hydrochlorothiazid vs. Atenolol). Allerdings lagen aus der HAPPHY-Studie keine Angaben dazu vor, wie viele Patienten jeweils 1 der 3 verwendeten Beta-Blocker erhielten. Eine Erklärungsmöglichkeit für die vorhandene Heterogenität der Ergebnisse könnte ein möglicherweise fehlender Klasseneffekt für die Beta-Blocker sein, wobei die vorliegenden Ergebnisse keine klare Evidenz für diesen Sachverhalt darstellen.

Aufgrund der unterschiedlichen Ergebnisse der 3 Studien ohne sichere Begründung der Heterogenität ist eine gemeinsame Aussage zum Effektunterschied zwischen den Diuretika und den Beta-Blockern bez. der Insulte nicht möglich. Allerdings lieferten die Einzelstudien, bis auf die MRC-Studie, ebenfalls keinen statistisch signifikanten Unterschied. Auch die Sensitivitätsanalyse ohne MRC-TMH-Studie lieferte eine hohe Heterogenität (Abbildung 16).

Abbildung 15: Meta-Analyse Diuretika vs. Beta-Blocker, Gesamtrate der Insulte

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

Abbildung 16: Meta-Analyse Diuretika vs. Beta-Blocker, Gesamtrate der Insulte; Sensitivitätsanalyse ohne MRC-TMH-Studie

DIU: Diuretika, BB: Beta-Blocker, n: Zahl der Patienten mit Insult, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: relatives Risiko, 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). Wie in Abschnitt 5.5.4 „Subgruppenanalysen“ ersichtlich ist, liegt hier jedoch eine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Faktoren Behandlung und Ethnie vor (p = 0,01). Dieser Effekt beruht alleine auf der Gruppe der Schwarzen (RR 0,71; 95 %-KI [0,60; 0,85]; p < 0,001). Für die Gruppe der Nichtschwarzen zeigte sich kein Effekt (RR 1,00; 95 %-KI [0,85; 1,18]; p = 0,97).

Diuretika vs. Kalziumantagonisten

Für die Gesamtrate der Insulte gingen in die Analyse die Daten von allen 5 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)

Studie	DIU n/N	KA n/N	RR (feste Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RR 95%-KI
MIDAS 1996	3/441	6/442		1.02	0.50 [0.13, 1.99]
VHAS 1997	4/707	5/707		0.85	0.80 [0.22, 2.97]
INSIGHT 2000	74/3164	67/3157		11.40	1.10 [0.79, 1.53]
ALLHAT (A) 2002	675/15255	377/9048		80.45	1.06 [0.94, 1.20]
SHELL 2003	38/940	37/942		6.28	1.03 [0.66, 1.60]
Gesamt (95%-KI)	794/20507	492/14296		100.00	1.06 [0.95, 1.18]

Heterogenität: Q=1.38, df=4 (p=0.848), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.97 (p=0.331)

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, KI: Konfidenzintervall

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

Studie	DIU n/N	KA n/N	RR (feste Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RR 95%-KI
MIDAS 1996	3/441	6/442		5.21	0.50 [0.13, 1.99]
VHAS 1997	4/707	5/707		4.35	0.80 [0.22, 2.97]
INSIGHT 2000	74/3164	67/3157		58.31	1.10 [0.79, 1.53]
SHELL 2003	38/940	37/942		32.13	1.03 [0.66, 1.60]
Gesamt (95%-KI)	119/5252	115/5248		100.00	1.03 [0.80, 1.33]

Heterogenität: Q=1.35, df=3 (p=0.717), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.26 (p=0.794)

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, KI: Konfidenzintervall

Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer

Zur Fragestellung nach der Gesamtrate der Insulte lagen aus beiden in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien Daten zum Vergleich Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer vor. In der

metaanalytischen Darstellung zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen.

Abbildung 19: Meta-Analyse Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer, Gesamtrate der Insulte; Modell mit festen Effekten

BB: Beta-Blocker, ACE-H: ACE-Hemmer, n: Zahl der Patienten mit Insult, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: relatives Risiko, KI: Konfidenzintervall

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.) bei niedriger Ereignisrate.

Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten

Die LIFE-Studie berichtete bezüglich der Gesamtrate der Insulte bei Patienten mit LVH über einen statistisch signifikanten Unterschied 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). Wie in Abschnitt 5.5.4 „Ethnische Zugehörigkeit“ dargestellt, liegt jedoch ein Hinweis auf eine Effektmodifikation durch die ethnische Zugehörigkeit vor. Der Effekt für die Gesamtgruppe zugunsten der Angiotensin-II-Antagonisten beruht auf dem Effekt der Gruppe der Nichtschwarzen (adjustierte HR 1,43; 95 %-KI [1,20; 1,71]; p < 0,001), die mit 94 % den überwiegenden Teil der Studienpopulation bildeten. Für die Gruppe der Schwarzen ergab sich im Gegenteil ein Effekt zugunsten der Beta-Blocker (adjustierte HR 0,46; 95 %-KI [0,23; 0,93]; p = 0,030).

ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten

Zu dem Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten waren Angaben zur Gesamtrate der Insulte in der ALLHAT-Studie und der ABCD-Studie vorhanden. In der ABCD-Studie wurden zerebrovaskuläre Ereignisse in der Methodenpublikation [46] als Zielgröße mit den ICD-Nummern 430-424, 436 definiert. Dabei handelt es sich aller Wahrscheinlichkeit nach um einen Tippfehler; gemeint sind wahrscheinlich die Nummern 430-434, 436 nach „ICD-9, Volume 1, modified for US Purposes“. Bei den Diagnosenummern 430-434, 436 handelt es sich um schwerwiegende zerebrovaskuläre Ereignisse, wobei die TIA ausgeschlossen wurde. Damit wurden die Ergebnisse zu zerebrovaskulären Ereignissen im vorliegenden Bericht dem Therapieziel „Gesamtrate der Insulte“ zugeordnet und für die Meta-Analyse verwendet.

Aufgrund der hohen Heterogenität ($I^2 = 44,5$ %, $p = 0,179$) in den gefundenen Effekten war eine gepoolte Analyse der Studien nicht sinnvoll. Die Schätzer der beiden Studien zeigten in gegenläufige Richtungen. In der ALLHAT-Studie fand sich ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten der Kalziumantagonisten. In der ABCD-Studie lag der Schätzer ohne ein statistisch signifikantes Ergebnis auf der Seite des ACE-Hemmers (Abbildung 20).

Die ABCD-Studie unterschied sich von der ALLHAT-Studie u. a. dadurch, dass diese bei Typ-2-Diabetikern durchgeführte kleine Studie primär eine intensivierte vs. eine moderate Blutdrucksenkung verglich. Im Rahmen eines faktoriellen Designs wurden die Patienten zusätzlich zu einer Behandlung mit einem ACE-Hemmer vs. einen Kalziumantagonisten randomisiert. Die gefundenen Effekte zeigten klinisch relevante Unterschiede, beruhten jedoch auf der Beschreibung sekundärer Endpunkte. Eine weitere Möglichkeit für das Zustandekommen der Heterogenität bilden der nachgewiesene Einfluss der ethnischen Zugehörigkeit auf die Effekte in der ALLHAT-Studie (Interaktionstest $p = 0,025$; siehe Abschnitt 5.5.4) und der Hinweis auf einen Einfluss des Geschlechts (Interaktionstest $p = 0,11$; siehe Abschnitt 5.5.1 „Geschlecht“). Während Kalziumantagonisten bei der Gruppe der Schwarzen einen statistisch signifikanten Vorteil hatten (RR 1,51; 95 %-KI [1,22; 1,86]), galt dies für die Gruppe der Nichtschwarzen nicht (RR 1,07; 95 %-KI [0,89; 1,28]). Dies beruht jedoch darauf, dass die Gruppe der nichtschwarzen Männer nicht von Kalziumantagonisten profitiert (RR 0,90; 95 %-KI [0,72; 1,13]). Für nichtschwarze Frauen ergab sich ein Effekt, der dem der Gruppe der Schwarzen entsprach (RR 1,41; 95 %-KI [1,04; 1,90]). In der ABCD-Studie, in der der Schätzer auf der Seite der ACE-Hemmer lag, war etwa ein Drittel der Patienten Frauen und lediglich 14 % der Patienten waren Afrikaner.

Insgesamt gibt es für Frauen jeder Ethnie (schwarze bzw. nichtschwarze Frauen) und für schwarze Männer einen Hinweis, dass sie hinsichtlich des Insultrisikos stärker von der Behandlung mit Kalziumantagonisten profitieren.

Abbildung 20: Meta-Analyse ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, Gesamtrate der Insulte

ACE-H: ACE-Hemmer, KA: Kalziumantagonisten, n: Zahl der Patienten mit Insult, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: relatives Risiko, KI: Konfidenzintervall

Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten

Zu dem Wirkstoffvergleich Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten berichteten alle beiden eingeschlossenen Studien Insultraten. Aufgrund der hohen Heterogenität (I^2 = 56,1 %) in den gefundenen Effekten war eine gepoolte Analyse der Studien nicht sinnvoll. Die Schätzer der beiden Studien zeigten in gegenläufige Richtungen und waren nicht statistisch signifikant zugunsten einer der beiden Wirkstoffgruppen. Die VALUE-Studie zeigte einen auffälligen numerischen Unterschied zugunsten des Kalziumantagonisten, während in der MOSES-Studie der Schätzer auf der Seite der Angiotensin-II-Antagonisten lag (Abbildung 21).

Die MOSES-Studie war im Unterschied zur VALUE-Studie eine Sekundärpräventionsstudie bei Patienten nach Schlaganfall und schloss Patienten ab einem Alter über 85 Jahren aus.

Aufgrund der unterschiedlichen Ergebnisse der beiden Studien ohne sichere Begründung der Heterogenität ist eine gemeinsame Aussage zum Effektunterschied zwischen den Kalziumantagonisten und den Angiotensin-II-Antagonisten bez. der Insulte nicht möglich.

Abbildung 21: Meta-Analyse Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten, Gesamtrate der Insulte

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

Zusammenfassung der Datenlage, Gesamtrate der Insulte

Im Vergleich mit ACE-Hemmern gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der Kalziumantagonisten bei Frauen jeder Ethnie (schwarze bzw. nichtschwarze Frauen) sowie schwarzen Männern. Zudem gibt es im Vergleich mit ACE-Hemmern bei der Gruppe der Schwarzen einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der Diuretika hinsichtlich des Insultrisikos; bei der Gruppe der Nichtschwarzen zeigt sich dieser Hinweis nicht. Für die Gruppe der Schwarzen liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Beta-Blockern gegenüber Angiotensin-II-Antagonisten bezüglich der Gesamtrate der Insulte vor; für die Gruppe der Nichtschwarzen gibt es demgegenüber einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der Angiotensin-II-Antagonisten hinsichtlich der Insultrate. Bei den übrigen Vergleichen lagen keine Belege für oder Hinweise auf einen Zusatznutzen vor; entweder wurde kein Unterschied nachgewiesen oder die Datenlage war heterogen oder es waren keine Daten vorhanden. Abbildung 22 zeigt eine Gesamtschau der Ergebnisse zu diesem Endpunkt.

Insult

a: Dieser Effekt gilt vornehmlich für die Gruppe der Schwarzen.

b: Für die Gruppe der Schwarzen liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Beta-Blockern gegenüber Angiotensin-II-Antagonisten bezüglich der Gesamtrate der Insulte vor; für die Gruppe der Nichtschwarzen gibt es demgegenüber einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der Angiotensin-II-Antagonisten hinsichtlich der Insultrate.

c: Im Vergleich mit ACE-Hemmern gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der Kalziumantagonisten bei Frauen jeder Ethnie (schwarze bzw. nichtschwarze Frauen) sowie bei schwarzen Männern

KI: Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko

Das bei heterogenen Ergebnissen dargestellte Intervall entspricht der Vereinigung aller Konfidenzintervalle aller Studien für den entsprechenden Vergleich.

Abbildung 22: Zusammenfassende Darstellung aller vergleichenden Studien (inkl. Meta-Analysen oder Präsentation der Einzelstudien), Gesamtrate der Insulte

Tabelle 14: Ereignisse, Insult

Studie	Vergleich	Anteil der Patienten mit Insult[a] (alle Prozentangaben gerundet)		
		gesamt[b]	**tödlich[b]**	**nicht tödlich[b]**
Vergleich Diuretika vs. Beta-Blocker				
HAPPHY, 1987	p-Wert	> 0,20	0,09	> 0,20
	Diuretika[c]	41/3272 (1,3 %)	10/3272 (0,3 %)	32/3272 (1,0 %)
	Beta-Blocker[c]	32/3297 (1,0 %)	3/3297 (0,1 %)	29/3297 (0,9 %)
	p-Wert	> 0,20	0,09	> 0,20
	Diuretika[c]	3,4/1000 PJ	0,8/1000 PJ	2,6/1000 PJ
	Beta-Blocker[c]	2,6/1000 PJ	0,2/1000 PJ	2,3/1000 PJ
MRC, 1985	p-Wert	k. A.	k. A.	k. A.
	Bendroflumethiazid	18/4297 (0,4 %)	4/4297 (0,1%)	14/4297 (0,3 %)
	Propranolol	42/4403 (1,0 %)	14/4403 (0,3 %)	28/4403 (0,6 %)
	p-Wert	0,002	-	-
	Bendroflumethiazid	0,8/1000 PJ	k. A./1000 PJ[d]	k. A./1000 PJ[d]
	Propranolol	1,9/1000 PJ	k. A./1000 PJ[d]	k. A./1000 PJ[d]
MRC-TMH, 1992	p-Wert	k. A.	k. A.	k. A.
	Amilorid + Hydrochlorothiazid	45/1081 (4,2 %)	16/1081 (1,5 %)	29/1081 (2,7 %)
	Atenolol	56/1102 (5,1 %)	21/1102 (1,9 %)	35/1102 (3,2 %)
	p-Wert	0,33	k. A.	k. A.
	Amilorid + Hydrochlorothiazid	7,3/1000 PJ	2,5/1000 PJ	4,7/1000PJ
	Atenolol	9,0/1000 PJ	3,3/1000 PJ	5,6/1000 PJ
Vergleich Diuretika vs. ACE-Hemmer				
ALLHAT, 2002	p-Wert	k. A.	k. A.	-
	Chlorthalidon	675/15255 (4 %)	162/15255 (1 %)	k. A.
	Lisinopril	457/9054 (5 %)	121/9054 (1 %)	k. A.
	p-Wert	0,02	0,06	-
	Chlorthalidon	9,3/1000 PJ	2,3/1000 PJ	k. A.
	Lisinopril	10,5/1000 PJ	2,8/1000 PJ	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 14 (Fortsetzung): Ereignisse, Insult

Studie	Vergleich	Anteil der Patienten mit Insult[a] (alle Prozentangaben gerundet)		
		gesamt[b]	tödlich[b]	nicht tödlich[b]
Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten				
ALLHAT, 2002	p-Wert	k. A.	k. A.	-
	Chlorthalidon	675/15255 (4 %)	162/15255 (1 %)	k. A.
	Amlodipin	377/9048 (4 %)	92/9048 (1 %)	k. A.
	p-Wert	0,28	0,71	-
	Chlorthalidon	9,3/1000 PJ	2,3/1000 PJ	k. A.
	Amlodipin	9,0/1000 PJ	2,3/1000 PJ	k. A.
VHAS, 1997	p-Wert	k. A.	k. A.	k. A.
	Chlorthalidon	4/707 (0,6 %)	0/707 (0,0 %)	4/707 (0,6 %)
	Verapamil	k. A./707[e]	k. A./707[e]	3/707 (0,4 %)
	p-Wert	-	-	-
	Chlorthalidon	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
SHELL, 2003	p-Wert	k. A.	-	-
	Chlorthalidon	38/940 (4,0 %)	k. A.	k. A.
	Lacidipin	37/942 (4,0 %)	k. A.	k. A.
	p-Wert	0,87	-	-
	Chlorthalidon	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
MIDAS, 1996	p-Wert	k. A.	-	-
	Hydrochlorothiazid	3/441 (0,7 %)	k. A.	k. A.
	Isradipin	6/442 (1,4 %)	k. A.	k. A.
	p-Wert	0,32	-	-
	Hydrochlorothiazid	6,8/1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ
	Isradipin	13,5/1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ

(Fortsetzung)

Tabelle 14 (Fortsetzung): Ereignisse, Insult

Studie	Vergleich	Anteil der Patienten mit Insult[a] (alle Prozentangaben gerundet)		
		gesamt[b]	tödlich[b]	nicht tödlich[b]
Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten				
INSIGHT, 2000	p-Wert	k. A.	0,84	0,52
	Co-Amilozide[f]	74/3164 (2,3 %)	11/3164 (0,3 %)	63/3164 (2,0 %)
	Nifedipin	67/3157 (2,1 %)	12/3157 (0,3 %)	55/3157 (1,7 %)
	p-Wert	-	-	-
	Co-Amilozide[f]	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
Vergleich Diuretika vs. Angiotensin-II-Antagonisten				
Zu diesem Vergleich wurden keine Studien eingeschlossen.				
Vergleich Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer				
UKPDS-39, 1998	p-Wert	k. A.	k. A.	k. A.
	Atenolol	17/358 (5 %)	5/358 (1 %)	12/358 (3 %)
	Captopril	21/400 (5 %)	4/400 (1 %)	17/400 (4 %)
	p-Wert	0,74	0,62	0,51
	Atenolol	6,1/1000 PJ	1,8/1000 PJ	4,3/1000 PJ
	Captopril	6,8/1000 PJ	1,3/1000 PJ	5,6/1000 PJ
AASK, 2002	p-Wert	n. s.[g]	k. A.	k. A.
	Metoprolol	23/441	k. A.	k. A.
	Ramipril	23/436	k. A.	k. A.
	p-Wert	-	-	-
	Metoprolol	12/1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ
	Ramipril	13/1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ

(Fortsetzung)

Tabelle 14 (Fortsetzung): Ereignisse, Insult

Studie	Vergleich	Anteil der Patienten mit Insult[a] (alle Prozentangaben gerundet)		
		gesamt[b]	tödlich[b]	nicht tödlich[b]
Vergleich Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten				
ELSA, 2002	p-Wert	n. s.[g]	-	-
	Atenolol	14/1157 (1,2 %)	k. A.	k. A.
	Lacidipin	9/1177 (0,8 %)	k. A.	k. A.
	p-Wert	n. s.[g]	-	-
	Atenolol	3,9/1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ
	Lacidipin	2,5/1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ
Vergleich Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten				
LIFE, 2002	p-Wert	k. A.	-	-
	Atenolol	309/4588 (7 %)	k. A.	k. A.
	Losartan	232/4605 (5 %)	k. A.	k. A.
	p-Wert	< 0,001[h]	-	-
	Atenolol	14,5/1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ
	Losartan	10,8/1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ
Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten				
ALLHAT, 2002	p-Wert	0,003	k. A.	-
	Lisinopril	457/9054 (5 %)	121/9054 (1 %)	k. A.
	Amlodipin	377/9048 (4 %)	92/9048 (1 %)	k. A.
	p-Wert	k. A.	k. A.	-
	Lisinopril	10,5/1000 PJ	2,8/1000 PJ	k. A./1000 PJ
	Amlodipin	9,0/1000 PJ	2,3/1000 PJ	k. A./1000 PJ
ABCD, 1998	p-Wert	n. s.[j]	-	-
	Enalapril	7/235 (3 %)[k]	k. A.	k. A.
	Nisoldipin	11/235 (5 %)[k]	k. A.	k. A.
	p-Wert	-	-	-
	Enalapril	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

(Fortsetzung)

Tabelle 14 (Fortsetzung): Ereignisse, Insult

Studie	Vergleich	Anteil der Patienten mit Insult[a] (alle Prozentangaben gerundet)		
		gesamt[b]	tödlich[b]	nicht tödlich[b]
Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten				
JMIC-B, 2004	p-Wert	-	-	-
	ACE-Hemmer[l]	k. A.	k. A.	k. A.
	Nifedipin	k. A.	k. A.	k. A.
	p-Wert	-	-	-
	ACE-Hemmer[l]	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
Vergleich ACE-Hemmer vs. Angiotensin-II-Antagonisten				
Zu diesem Vergleich wurden keine Studien eingeschlossen.				
Vergleich Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten				
VALUE, 2004	p-Wert	k. A.	-	-
	Amlodipin	281/7596 (3,7 %)	k. A.	k. A.
	Valsartan	322/7649 (4,2 %)	k. A.	k. A.
	p-Wert	0,08	-	-
	Amlodipin	8,7/1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ
	Valsartan	10,0/1000 PJ	k. A./1000 PJ	k. A./1000 PJ
Vergleich Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten				
MOSES, 2005	p-Wert	k. A.	-	-
	Nitrendipin	39[m]/671[n] (5,8 %)	k. A.	k. A.
	Eprosartan	31[m]/681[n] (4,6 %)	k. A.	k. A.
	p-Wert	-	-	-
	Nitrendipin	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

a: Erstereignisse, wenn nicht anders angegeben.

b: In der ersten Zeile werden die Anzahl von Patienten mit Ereignissen und alle Patienten angegeben. In der zweiten Zeile werden die Ereignisraten pro Gruppenvergleich pro 1000 Patientenjahre angegeben.

(Fortsetzung)

Tabelle 14 (Fortsetzung): Ereignisse, Insult

c: Diuretikum war Bendroflumethiazid oder Hydrochlorothiazid, Beta-Blocker war Atenolol, Metoprolol oder Propranolol.
d: Angaben finden sich für beide Geschlechter getrennt.
e: 2 zerebrovaskuläre Todesfälle in der Verapamilgruppe.
f: Kombinationspräparat aus Hydrochlorothiazid und Amilorid.
g: Keine p-Wert-Angabe, jedoch Beschreibung im Text, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vorhanden war.
h: Adjustiert für Ausmaß der linksventrikulären Hypertrophie und Framingham Risk Score.
j: Keine Angaben zum p-Wert. Aus den Angaben zum Konfidenzintervall ergibt sich jedoch ein nicht signifikanter Unterschied.
k: In der ABCD-Studie wurden „cerebrovascular events“ in der Methodenpublikation [46] als Zielgröße folgendermaßen definiert: ICD Nummern 430-424, 436, wobei es sich aller Wahrscheinlichkeit nach um einen Tippfehler und um die Nummern 430-434, 436 nach „ICD-9, Volume 1, modified for US Purposes“ handelt. Bei den Diagnosenummern 430-434, 436 handelt es sich um schwerwiegende zerebrovaskuläre Ereignisse, wobei die TIA ausgeschlossen wurde. Damit werden die Ergebnisse im vorliegenden Bericht dem Therapieziel „Gesamtrate der Insulte“ zugeordnet.
l: Enalapril, Imidapril, Lisinopril.
m: Es wurden auch wiederholt aufgetretene Ereignisse berücksichtigt.
n: Bezogen auf die Intention-to-Treat-Population.

k. A.: keine Angabe. PJ: Patientenjahre. n. s.: nicht signifikant.

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 15). Detaillierte Angaben zur Gesamtrate der Herzinsuffizienz in den einzelnen Studien finden sich in Tabelle 16.

Eine metaanalytische Zusammenfassung konnte für 4 Wirkstoffgruppenvergleiche durchgeführt werden. Die Rate 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 15: Gesamtrate der Herzinsuffizienz, Überblick über die Studienlage und die erstellten Meta-Analysen

	Diuretika	**Beta-Blocker**	**ACE-Hemmer**	**Kalzium-antagonisten**
Beta-Blocker	HAPPHY (MRC) (MRC-TMH)			
ACE-Hemmer	ALLHAT	*AASK* *UKPDS-39*		
Kalzium-antagonisten	*ALLHAT* *INSIGHT* *MIDAS* *SHELL* *VHAS*	(ELSA)	*ABCD* *ALLHAT* *JMIC-B*	
AT-II-Antagonisten	-	LIFE	-	*MOSES* *VALUE*

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 formatiert.

Diuretika vs. Beta-Blocker

Die Rate 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], eigene Berechnung) bei niedrigen Ereignisraten.

Diuretika vs. ACE-Hemmer

Für die Gesamtrate der Herzinsuffizienz liegen nur Daten aus der ALLHAT-Studie vor. Es wird ein statistisch signifikanter Unterschied zugunsten des Diuretikums im Vergleich mit dem ACE-Hemmer berichtet (RR: 0,84; 95 %-KI [0,76; 0,93]; $p < 0,001$).

Diuretika vs. Kalziumantagonisten

Die Meta-Analyse des Vergleichs zwischen Diuretika und Kalziumantagonisten zeigt ein statistisch signifikantes Ergebnis zugunsten der Diuretika (Abbildung 23) im Vergleich zu den Kalziumantagonisten hinsichtlich der Gesamtrate der Herzinsuffizienz. Auch in der Sensitivitätsanalyse ohne ALLHAT ist der statistisch signifikante Unterschied zwischen den beiden Gruppen gegeben (Abbildung 24).

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

Studie	DIU n/N	KA n/N	Peto OR 95%-KI	Gewichtung %	Peto OR 95%-KI
MIDAS 1996	0/441	2/442	0.20	0.26	[0.03, 2.54]
VHAS 1997	0/707	2/707	0.20	0.26	[0.03, 2.53]
INSIGHT 2000	12/3164	26/3157	2.58	0.48	[0.25, 0.90]
ALLHAT (A) 2002	870/15255	706/9048	94.20	0.71	[0.64, 0.79]
SHELL 2003	19/940	23/942	2.81	0.82	[0.45, 1.52]
Gesamt (95%-KI)	901/20507	759/14296	100.00	0.70	[0.63, 0.78]

Heterogenität: Q=3.16, df=4 (p=0.532), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-6.81 (p=0.000)

Abbildung 23: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, 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, KI: Konfidenzintervall

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

Studie	DIU n/N	KA n/N	Peto OR 95%-KI	Gewichtung %	Peto OR 95%-KI
MIDAS 1996	0/441	2/442	3.53	0.26	[0.03, 2.54]
VHAS 1997	0/707	2/707	3.53	0.26	[0.03, 2.53]
INSIGHT 2000	12/3164	26/3157	44.52	0.48	[0.25, 0.90]
SHELL 2003	19/940	23/942	48.42	0.82	[0.45, 1.52]
Gesamt (95%-KI)	31/5252	53/5248	100.00	0.60	[0.39, 0.91]

Heterogenität: Q=2.57, df=3 (p=0.463), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=-2.39 (p=0.017)

Abbildung 24: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse 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, KI: Konfidenzintervall

Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer

Zu dem Vergleich Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer berichteten beide eingeschlossenen Studien die Gesamtrate der Herzinsuffizienz. Die metaanalytische Zusammenfassung zeigt keinen statistisch signifikanten Unterschied zwischen den Wirkstoffgruppen (Abbildung 25).

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

BB: Beta-Blocker, ACE-H: ACE-Hemmer, n: Zahl der Patienten mit Herzinsuffizienz, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, OR: Odds Ratio, KI: Konfidenzintervall

Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten

Die 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). Wie in Abschnitt 5.5.3 „Begleiterkrankungen – Patienten mit Diabetes mellitus“ ersichtlich ist, liegt hier jedoch ein Hinweis auf einen Effekt für Patienten mit Diabetes mellitus zugunsten der Angiotensin-II-Antagonisten vor (RR 1,65; 95 %-KI [1,09; 2,52]), der sich für Nicht-diabetiker nicht zeigt (RR 0,88; 95 %-KI [0,68; 1,14]).

ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten

In den Publikationen zur ABCD-Studie wurden unterschiedliche Ergebniszahlen zur Herzinsuffizienz berichtet. Dies könnte durch unterschiedliche Definitionen (stationär aufgenommen vs. ambulante Therapiemaßnahme) bedingt sein. Es werden die Ergebnisse aus

der Hauptpublikation [42] verwendet. Die metaanalytische Zusammenfassung des Vergleichs ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten zeigt für die Gesamtrate der Herzinsuffizienz einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten der ACE-Hemmer (Abbildung 26). 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 27).

Abbildung 26: 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, KI: Konfidenzintervall

Abbildung 27: 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, KI: Konfidenzintervall

Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten

Zu dem Wirkstoffvergleich Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten berichteten alle beiden eingeschlossenen Studien Gesamtraten der Herzinsuffizienz. Trotz einer gewissen Heterogenität (I^2 = 41,7 %; p = 0,19) in den gefundenen Effekten wurden gepoolte Analysen, einmal unter der Annahme zufälliger Effekte (Abbildung 28) und einmal für feste Effekte (Abbildung 29), durchgeführt. Auch wenn der p-Wert des Heterogenitätstests mit 0,19 unterhalb der präspezifizierten Grenze von 0,20 liegt, überdeckt das Konfidenzintervall der MOSES-Studie das der VALUE-Studie vollständig, d. h. die Heterogenität beruht potenziell ausschließlich darauf, dass der Effekt der wesentlich größeren VALUE-Studie viel präziser ist. Die Schätzer der beiden Studien zeigten einen auffälligen numerischen Unterschied zugunsten der Angiotensin-II-Antagonisten. Bei Annahme eines Modells mit festen Effekten ergibt sich im Gegensatz zum Modell mit zufälligen Effekten ein statistisch signifikanter Gesamteffekt.

Die MOSES-Studie war im Unterschied zur VALUE-Studie eine Sekundärpräventionsstudie bei Patienten nach Schlaganfall und schloss Patienten ab einem Alter über 85 Jahre aus.

Aufgrund der fehlenden klaren Begründung der Heterogenität ist eine sichere gemeinsame Aussage zum Effektunterschied zwischen den Kalziumantagonisten und den Angiotensin-II-Antagonisten bez. der Herzinsuffizienz nicht möglich. Trotz der Heterogenität der Meta-Analyse werden die Ergebnisse der Einzelstudien beim Vergleich der Kalziumantagonisten mit den Angiotensin-II-Antagonisten aufgrund auffälliger numerischer Unterschiede zugunsten der Angiotensin-II-Antagonisten als Hinweis auf einen Vorteil der Angiotensin-II-Antagonisten gewertet.

Abbildung 28: 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, KI: Konfidenzintervall

Abbildung 29: Meta-Analyse Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten, Gesamtrate der Herzinsuffizienz; Modell mit festen Effekten

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

Zusammenfassung der Datenlage, Herzinsuffizienz

Im Vergleich mit ACE-Hemmern liegt ein Hinweis aus der ALLHAT-Studie auf einen Zusatznutzen der Diuretika bezüglich des Herzinsuffizienzrisikos vor. Im Vergleich mit Kalziumantagonisten ist der Zusatznutzen der Diuretika hinsichtlich des Risikos für eine Herzinsuffizienz belegt. Es gibt einen Hinweis darauf, dass die Angiotensin-II-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus einen Zusatznutzen gegenüber Beta-Blockern hinsichtlich der Herzinsuffizienz haben; für Patienten ohne Diabetes mellitus gibt es solch einen Hinweis nicht. Im Vergleich mit Kalziumantagonisten gibt es einen Beleg für einen Zusatznutzen der ACE-Hemmer hinsichtlich des Risikos für eine Herzinsuffizienz. Weiter gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der Angiotensin-II-Antagonisten im Vergleich mit den Kalziumantagonisten hinsichtlich des Risikos für eine Herzinsuffizienz. Bei den übrigen Vergleichen lagen keine Belege für oder Hinweise auf einen Zusatznutzen vor; entweder wurde kein Unterschied nachgewiesen oder es waren keine Daten vorhanden. Eine Zusammenschau der vorhandenen Daten bietet Abbildung 30.

Herzinsuffizienz

a: Ergebnis nur für Männer.

b: Im Vergleich mit Angiotensin-II-Antagonisten gibt es einen Hinweis darauf, dass die Angiotensin-II-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus einen Zusatznutzen gegenüber Beta-Blockern hinsichtlich der Herzinsuffizienz haben; für Patienten ohne Diabetes mellitus gibt es solch einen Hinweis nicht.

c: Trotz der Heterogenität der Meta-Analyse werden die Ergebnisse der Einzelstudien beim Vergleich der Kalziumantagonisten mit den Angiotensin-II-Antagonisten aufgrund auffälliger numerischer Unterschiede zugunsten der Angiotensin-II-Antagonisten als Hinweis auf einen Vorteil der Angiotensin-II-Antagonisten gewertet.

KI: Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko

Das bei heterogenen Ergebnissen dargestellte Intervall entspricht der Vereinigung aller Konfidenzintervalle aller Studien für den entsprechenden Vergleich.

Abbildung 30: Zusammenfassende Darstellung aller vergleichenden Studien (inkl. Meta-Analysen oder Präsentation der Einzelstudien), Gesamtrate der Herzinsuffizienz

Tabelle 16: Ereignisse, Gesamtrate der Herzinsuffizienz

Studie	**Vergleich**	**Herzinsuffizienz gesamt / Patienten[a] (alle Prozentangaben gerundet)**	
		Häufigkeit	**Ereignisrate pro 1000 Patientenjahre**
Vergleich Diuretika vs. Beta-Blocker			
HAPPHY, 1987	p-Wert	n. s.[c]	n. s.[c]
	Diuretika[b]	22/3272 (0,7 %)	1,8/1000 PJ
	Beta-Blocker[b]	32/3297 (1 %)	2,6/1000 PJ
MRC, 1985	p-Wert	-	-
	Bendroflumethiazid	k. A.	k. A./1000 PJ
	Propranolol	k. A.	k. A./1000 PJ
MRC-TMH, 1992	p-Wert	-	-
	Amilorid + Hydrochlorothiazid	k. A.	k. A./1000 PJ
	Atenolol	k. A.	k. A./1000 PJ
Vergleich Diuretika vs. ACE-Hemmer			
ALLHAT, 2002	p-Wert	k. A.	< 0,001
	Chlorthalidon	870/15255 (6 %)	12,8/1000 PJ
	Lisinopril	612/9054 (7 %)	14,5/1000 PJ
Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten			
ALLHAT, 2002	p-Wert	k. A.	< 0,001
	Chlorthalidon	870/15255 (6 %)	12,8/1000 PJ
	Amlodipin	706/9048 (8 %)	17/1000 PJ
VHAS, 1997	p-Wert	k. A.	-
	Chlorthalidon	0/707 (0,0 %)	k. A./1000 PJ
	Verapamil	2/707 (0,3 %)	k. A./1000 PJ
SHELL, 2003	p-Wert	k. A.	0,56
	Chlorthalidon	19/940 (2,0 %)	k. A./1000 PJ
	Lacidipin	23/942 (2,4 %)	k. A./1000 PJ
MIDAS, 1996	p-Wert	k. A.	0,16
	Hydrochlorothiazid	0/441 (0,0 %)	0/1000 PJ
	Isradipin	2[d]/442 (0,5 %)	4,5/1000 PJ

(Fortsetzung)

Tabelle 16 (Fortsetzung): Ereignisse, Gesamtrate der Herzinsuffizienz

Studie	**Vergleich**	**Herzinsuffizienz gesamt / Patienten[a] (alle Prozentangaben gerundet)**	
		Ereignisse	**Patientenjahre**
Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten			
INSIGHT, 2000	p-Wert	k. A.	-
	Co-Amilozide[e]	12/3164 (0,4 %)	k. A./1000 PJ
	Nifedipin	26/3157 (0,8 %)	k. A./1000 PJ
Vergleich Diuretika vs. Angiotensin-II-Antagonisten			
Zu diesem Vergleich wurden keine Studien eingeschlossen.			
Vergleich Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer			
UKPDS-39, 1998	p-Wert	k. A.	0,66
	Atenolol	9/358 (3 %)	3,2/1000 PJ
	Captopril	12/400 (3 %)	3,9/1000 PJ
AASK, 2002	p-Wert	n.s.[c]	-
	Metoprolol	22/441	12/1000 PJ
	Ramipril	20/436	11/1000 PJ
Vergleich Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten			
ELSA, 2002	p-Wert	-	-
	Atenolol	k. A.	k. A./1000 PJ
	Lacidipin	k. A.	k. A./1000 PJ
Vergleich Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten			
LIFE, 2002	p-Wert	k. A.	0,765o
	Atenolol	161/4588 (4 %)[f]	7,5/1000 PJ[f]
	Losartan	153/4605 (3 %)[f]	7,1/1000 PJ[f]
Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten			
ALLHAT, 2002	p-Wert	0,007	k. A.
	Lisinopril	612/9054 (7 %)	14,5/1000 PJ
	Amlodipin	706/9048 (8 %)	17/1000 PJ

(Fortsetzung)

Tabelle 16 (Fortsetzung): Ereignisse, Gesamtrate der Herzinsuffizienz

Studie	**Vergleich**	**Herzinsuffizienz gesamt / Patienten[a] (alle Prozentangaben gerundet)**	
		Ereignisse	**Patientenjahre**
Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten			
ABCD, 1998	p-Wert	n. s.[g]	-
	Enalapril	5/235[h] (2 %)	k. A./1000 PJ
	Nisoldipin	6/235[h] (3 %)	k. A./1000 PJ
JMIC-B, 2004	p-Wert	-	-
	ACE-Hemmer[j]	k. A.	k. A./1000 PJ
	Nifedipin	k. A.	k. A./1000 PJ
Vergleich ACE-Hemmer vs. Angiotensin-II-Antagonisten			
Zu diesem Vergleich wurden keine Studien eingeschlossen.			
Vergleich Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten			
VALUE, 2004	p-Wert	k. A.	0,12
	Amlodipin	400/7596 (5,3 %)	12,4/1000 PJ
	Valsartan	354/7649 (4,6 %)	11,0/1000 PJ
MOSES, 2005	p-Wert	k. A.	-
	Nitrendipin	46[k]/671[l] (6,9 %)	k. A./1000 PJ
	Eprosartan	30[k]/681[l] (4,4 %)	k. A./1000 PJ

a: Erstereignisse, wenn nicht anders angegeben.
b: Diuretikum war Bendroflumethiazid oder Hydrochlorothiazid, Beta-Blocker war Atenolol, Metoprolol oder Propranolol.
c: Keine p-Wert-Angabe, jedoch Beschreibung im Text, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vorhanden war.
d: Es wurden auch wiederholt aufgetretene Ereignisse berücksichtigt.
e: Kombinationspräparat aus Hydrochlorothiazid und Amilorid.
f: Herzinsuffizienz mit Notwendigkeit einer stationären Aufnahme.
g: Keine Angaben zum p-Wert. Aus den Angaben zum Konfidenzintervall ergibt sich jedoch ein nicht signifikanter Unterschied.
h: In den Publikationen wurden unterschiedliche Ergebniszahlen zur Herzinsuffizienz berichtet, was durch unterschiedliche Definitionen (stationär aufgenommen vs. ambulante Therapiemaßnahme) bedingt sein könnte. Es werden die Ergebnisse aus der Hauptpublikation [42] verwendet.
j: Enalapril, Imidapril, Lisinopril.
k: Es wurden auch wiederholt aufgetretene Ereignisse berücksichtigt.
l: Bezogen auf die Intention-to-Treat-Population.
k. A.: keine Angabe. PJ: Patientenjahre. n. s.: nicht signifikant.

5.3.2.4 Kombinierte kardiovaskuläre Endpunkte

Für den kombinierten Endpunkt kardiovaskulärer Komplikationen wurden aus den Angaben der einzelnen Studien tödlich und nicht tödlich verlaufende kardiale, zerebrale und nichtkardiale vaskuläre Ereignisse zusammengefasst. Zum Teil konnten die in den Studien betrachteten kombinierten Endpunkte direkt übernommen werden. Für andere Studien erfolgte eine Summation der Ergebnisse zu einzelnen berichteten Endpunkten. Aufgrund dieser Summation konnte nicht ausgeschlossen werden, dass Patienten, die mehrere nicht tödliche Ereignisse erlitten hatten, mehrfach gezählt wurden. Wenn aus den Publikationen hervorging, dass es durch potenzielle Mehrfachzählungen zu einer nennenswerten Überschätzung der Anzahl von Patienten mit Ereignis kommen konnte, wurde von einer Summation abgesehen (für detaillierte Angaben zur Bündelung einzelner Endpunkte siehe Anhang G). Aufgrund dieses Problems können die in diesem Abschnitt beschriebenen Ergebnisse allenfalls Hinweise auf einen Vorteil zugunsten einer der betrachteten Wirkstoffgruppen liefern. Die Daten werden trotz dieser methodischen Probleme dargestellt, fließen jedoch nicht ins Fazit ein, weshalb am Ende dieses Abschnitts auf eine Zusammenfassung verzichtet wird.

In 12 eingeschlossenen Studien wurde der Nutzen hinsichtlich des kombinierten kardiovaskulären Endpunktes berichtet (Tabelle 17). Eine metaanalytische Zusammenfassung konnte für 3 Wirkstoffgruppenvergleiche durchgeführt werden.

Tabelle 17: Kombinierte kardiovaskuläre Endpunkte, Überblick über die Studienlage und die erstellten Meta-Analysen

	Diuretika	**Beta-Blocker**	**ACE-Hemmer**	**Kalzium-antagonisten**
Beta-Blocker	*HAPPHY* *MRC* *MRC-TMH*			
ACE-Hemmer	ALLHAT	AASK (UKPDS-39)		
Kalzium-antagonisten	*ALLHAT* *INSIGHT* *MIDAS* *SHELL* *VHAS*	ELSA	*ABCD* *ALLHAT* *JMIC-B*	
AT-II-Antagonisten	-	(LIFE)	-	(MOSES) (VALUE)

Die Tabelle enthält alle in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien. Studien, aus denen keine Daten zu dem kombinierten kardiovaskulären Endpunkt vorlagen oder deren Daten aus methodischen Überlegungen nicht verwendet wurden, wurden in Klammern gesetzt. Studien, die in Meta-Analysen eingegangen sind, sind kursiv formatiert.

Diuretika vs. Beta-Blocker

Aufgrund der hohen Heterogenität ($I^2 = 54,1$ %) im Wirkstoffvergleich Diuretika vs. Beta-Blocker in den gefundenen Effekten des kardiovaskulären Endpunkts war eine gepoolte Analyse der Studien nicht sinnvoll. Bei allen 3 Studien lag der Schätzer auf der Seite der Diuretika, wobei die MRC-TMH-Studie sogar einen statistisch signifikanten Vorteil zeigte (Abbildung 31).

Ein wesentlicher Unterschied zwischen den Studien bestand darin, dass die HAPPHY-Studie ausschließlich Männer einschloss und die MRC-Studie sowie die MRC-TMH-Studie ein ausgewogenes Geschlechterverhältnis aufwiesen. In der MRC-TMH-Studie waren die jeweiligen Vergleichspartner als Eskalation in der jeweils anderen Gruppe vorgesehen. Zudem schloss die MRC-TMH-Studie ein deutlich älteres Patientenkollektiv als die beiden anderen Studien ein. Eine mögliche Erklärung wäre die unterschiedliche Wirkung der in den Studien unterschiedlich verwendeten Wirkstoffe (MRC: Bendroflumethiazid vs. Propranolol; HAPPHY: Bendroflumethiazid / Hydrochlorothiazid vs. Atenolol / Metoprolol / Propranolol; MRC-TMH: Amilorid + Hydrochlorothiazid vs. Atenolol). Allerdings lagen aus der HAPPHY-Studie keine Angaben dazu vor, wie viele Patienten jeweils 1 der 3 verwendeten Beta-Blocker erhielten. Eine Erklärungsmöglichkeit für die vorhandene Heterogenität der Ergebnisse könnte ein möglicherweise fehlender Klasseneffekt für die Beta-Blocker sein, wobei die vorliegenden Ergebnisse keine klare Evidenz für diesen Sachverhalt darstellen.

Aufgrund der fehlenden sicheren Begründung der Heterogenität ist eine gemeinsame Aussage zum Effektunterschied zwischen den Diuretika und den Beta-Blockern bez. des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts nicht möglich. Die Sensitivitätsanalyse ohne die MRC-TMH-Studie wies zwar keine Heterogenität auf, zeigte jedoch dennoch keinen statistisch signifikanten Unterschied für eine der beiden Wirkstoffgruppen (Abbildung 32).

Abbildung 31: Meta-Analyse Diuretika vs. Beta-Blocker, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt

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, KI: Konfidenzintervall

Abbildung 32: Meta-Analyse Diuretika vs. Beta-Blocker, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt; Modell mit festen Effekten, Sensitivitätsanalyse ohne MRC-TMH-Studie

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, 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]; $p < 0{,}001$). Es liegt hier jedoch eine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Faktoren Behandlung und Ethnie vor ($p = 0{,}04$). Dieser Effekt

beruht vornehmlich auf der Gruppe der Schwarzen (RR: 0,84; 95 %-KI [0,77; 0,92]; p < 0,001). Für die Gruppe der Nichtschwarzen zeigte sich ein geringer ausgeprägter Effekt (RR: 0,94; 95 %-KI [0,88; 1,00]; p = 0,05). Somit ist für beide ethnische Gruppen nachgewiesen, dass sie hinsichtlich des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts unter Diuretika stärker profitieren als unter ACE-Hemmern, der Effekt ist jedoch bei der Gruppe der Nichtschwarzen geringer ausgeprägt.

Diuretika vs. Kalziumantagonisten

Unter Einbeziehung aller 5 Studien in die Meta-Analyse zum Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten war der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen hinsichtlich des kardiovaskulären Endpunkts bei geringer Heterogenität nicht statistisch signifikant (Abbildung 33). Die Sensitivitätsanalyse nach Ausschluss der ALLHAT-Studie wies eine höhere Heterogenität auf (I^2 = 39,7 %; p = 0,17), ohne dass sich das Ergebnis prinzipiell verändert (Abbildung 34).

Abbildung 33: 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, KI: Konfidenzintervall

Abbildung 34: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne ALLHAT, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt

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, KI: Konfidenzintervall

Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer

Bei dem Vergleich Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer wurden nur die Ergebnisse der AASK-Studie für den kombinierten kardiovaskulären Endpunkt herangezogen. Dabei war die Ereignisrate zwischen den beiden Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant unterschiedlich (HR: 1,02; 95 %-KI [0,72; 1,45]; p = 0,90).

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

Für den Vergleich Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten war aus methodischen Überlegungen keine Schätzung des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts aus Daten der LIFE-Studie möglich, da hier die Zahl der Patienten durch Ereignisse voraussichtlich um mehr als 10 % überschätzt wird oder die Differenz der Überschätzung voraussichtlich mehr als 5 % ausmacht.

ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten

Aufgrund der hohen Heterogenität (I^2 = 80,8 %) beim Wirkstoffvergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten in den gefundenen Effekten des kardiovaskulären Endpunkts war eine

gepoolte Analyse der Studien nicht sinnvoll. Die Ergebnisse der einzelnen Studien waren unterschiedlich. Die ABCD-Studie zeigte einen statistisch signifikanten Unterschied zugunsten des ACE-Hemmers, während sich in den beiden anderen Studien jeweils kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte (Abbildung 35).

Die Heterogenität war möglicherweise auf unterschiedliche Populationen in den Studien zurückzuführen: In der Sensitivitätsanalyse ohne die ABCD-Studie, in der nur Patienten mit Diabetes mellitus untersucht wurden, wird das Ergebnis homogen (Abbildung 36).

Die ABCD-Studie unterschied sich von den anderen Arbeiten dadurch, dass diese bei Typ-2-Diabetikern durchgeführte kleine Studie primär eine intensivierte vs. eine moderate Blutdrucksenkung verglich. Im Rahmen eines faktoriellen Designs wurden die Patienten zusätzlich zu einer Behandlung mit einem ACE-Hemmer vs. einen Kalziumantagonisten randomisiert. Die gefundenen Effekte zeigten klinisch relevante Unterschiede, beruhten jedoch auf der Beschreibung sekundärer Endpunkte. Bei dem sehr deutlichen Effekt wird von einem Hinweis auf einen Effekt bei der ABCD-Studie ausgegangen, dies jedoch für die spezielle Population von Diabetikern.

Abbildung 35: Meta-Analyse ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt

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, KI: Konfidenzintervall

Abbildung 36: Meta-Analyse ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne ABCD-Studie, 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, KI: Konfidenzintervall

Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten

Für den Vergleich Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten war keine interpretierbare Schätzung des kombinierten kardiovaskulären Endpunkts möglich, da bei beiden Studien (MOSES, VALUE) die Zahl der Patienten durch Ereignisse voraussichtlich um mehr als 10 % überschätzt wird oder die Differenz der Überschätzung voraussichtlich mehr als 5 % ausmacht.

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. Die Angaben zu diesen Endpunkten werden im Vergleich zu anderen, im vorliegenden Bericht ausführlich dargestellten Endpunkten als von eher untergeordneter Relevanz eingeschätzt. Der Einfluss der untersuchten Antihypertensiva auf diesen Endpunkt konnte deshalb nicht bewertet werden.

5.3.4 Terminale Niereninsuffizienz und Verschlechterung der Nierenfunktion

Zu dem Therapieziel „terminale Niereninsuffizienz und Verschlechterung der Nierenfunktion“ fanden sich Angaben in 4 der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien. Aus 8 Studien standen Angaben zu den Surrogatparametern „Änderung der GFR“ und „Änderung des Serumkreatinins“ zur Verfügung, nicht jedoch direkt zur terminalen Niereninsuffizienz. Die Ereignisse und Ereignisraten zur terminalen Niereninsuffizienz werden im Detail in Tabelle 18, die Verlaufsdaten für die Surrogatparameter „Änderung der GFR“, „Reduktion der GFR um 50 %“ und „Änderung des Serumkreatinins“ in Tabelle 19 dargestellt.

Diuretika vs. Beta-Blocker

Für den Vergleich Diuretika vs. Beta-Blocker wurden keine Daten zur terminalen Niereninsuffizienz, dafür jedoch Ergebnisse zum Surrogatparameter „Änderung des Serumkreatinins“ für die HAPPHY-Studie berichtet. Bei der letzten Kontrolle wurde eine geschätzte Zunahme des Serumkreatinins von 4,2 µmol/L in der Diuretikagruppe und 4,0 µmol/L in der Beta-Blocker-Gruppe berichtet. Der Unterschied war zwischen den beiden Behandlungsgruppen am Studienende nicht statistisch signifikant.

Diuretika vs. ACE-Hemmer

Für den Vergleich Diuretika vs. ACE-Hemmer präsentierte die ALLHAT-Studie Ergebnisse zum Endpunkt „terminale Niereninsuffizienz“ sowie zum Surrogatparameter „Änderung der GFR“. In der ALLHAT-Studie wurden Patienten mit einem Serumkreatininwert ≥ 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 prädefinierter Endpunkt. Hinsichtlich der Rate von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz zeigte sich zwischen ACE-Hemmern und Diuretika kein statistisch signifikanter Unterschied (Lisinopril vs. Chlorthalidon: RR: 1,11; 95 %-KI [0,88; 1,38]; p = 0,38). In einer Publikation erfolgte post hoc eine Subgruppenauswertung, stratifiziert nach der Nierenfunktion am Studienbeginn in Gruppen mit normaler (≥ 90 ml/min/1,73 m^2), leicht reduzierter (60–89 ml/min/1,73 m^2) oder moderater bis schwerer (< 60 ml/min/1,73 m^2) Reduktion der glomerulären Filtrationsrate (GFR) [51]. Diese Auswertung zeigte, dass kein

statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz in Abhängigkeit von der Ausgangsnierenfunktion vorhanden war.

In der Diuretikagruppe war die Abnahme der GFR mit −7,6 ml/min/1,73 m^2 etwas stärker als in der ACE-Hemmer-Gruppe mit −7,0 ml/min/1,73 m^2. Angaben, ob dieser Unterschied auch statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen war, liegen nicht vor. Allerdings beziehen sich die Daten auf Patienten zum Zeitpunkt 4 Jahre, d. h. nur etwas mehr als die Hälfte der ursprünglich randomisierten Patienten stand für die Auswertung zur Verfügung.

Diuretika vs. Kalziumantagonisten

Für den Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten präsentierte die ALLHAT-Studie Ergebnisse zum Endpunkt „terminale Niereninsuffizienz“ sowie zur Änderung der GFR. Die INSIGHT-Studie berichtet dahingegen lediglich Ergebnisse zum Surrogatendpunkt „Reduktion der GFR um ≥ 25 %“ und „Veränderung der GFR“.

Anmerkungen zur Definition des Endpunkts „terminale Niereninsuffizienz“ in der ALLHAT-Studie sowie zu den Ergebnissen zur GFR sind im Abschnitt „Diuretika vs. ACE-Hemmer“ zu finden. Hinsichtlich der Rate der Patienten mit einer terminalen Niereninsuffizienz zeigte sich zwischen Kalziumantagonisten und Diuretika kein statistisch signifikanter Unterschied (Amlodipin vs. Chlorthalidon: RR: 1,12; 95 %-KI [0,89; 1,40]; p = 0,33). In der Publikation erfolgte eine Post-hoc-Subgruppenauswertung mit Stratifizierung nach der Nierenfunktion am Studienbeginn in Gruppen mit normaler (≥ 90 ml/min/1,73 m^2), leicht reduzierter (60–89 ml/min/1,73 m^2) oder moderater bis schwerer (< 60 ml/min/1,73 m^2) Reduktion der GFR [51]. Diese Auswertung zeigte, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich der Entwicklung einer terminalen Niereninsuffizienz vorhanden war.

In der Diuretikagruppe war die Abnahme der GFR mit −7,6 ml/min/1,73 m^2 stärker als in der Kalziumantagonistengruppe mit −2,9 ml/min/1,73 m^2 ausgeprägt. Angaben dazu, ob dieser Unterschied auch statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen war, liegen nicht vor.

Am Ende der INSIGHT-Studie wurde für 13 Patienten (0,4 %) in der Co-Amilozid-Gruppe und für 8 (0,3 %) Patienten in der Nifedipingruppe eine Verschlechterung der Nierenfunktion berichtet. Der Unterschied war zwischen den beiden Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant. Allerdings war die Abnahme der GFR in der Diuretikagruppe mit −5 ml/min/1,73 m^2 ausgeprägter als mit −2 ml/min/1,73 m^2 in der Kalziumantagonisten-gruppe. Es fanden sich jedoch keine Angaben dazu, ob dieser Unterschied statistisch signifikant zwischen den Behandlungsgruppen war.

Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer

Für den Wirkstoffgruppenvergleich Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer präsentierte 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 (RRR von 22 %; 95 %-KI [−10 %; 45 %]; p = 0,16). Der kombinierte Endpunkt aus Änderung der GFR (Reduktion der GFR um ≥ 50 % oder 25 ml/min/1,73 m^2) und terminalem Nierenversagen zeigte ebenfalls keine statistisch signifikante Reduktion des Risikos in einer der beiden Behandlungsgruppen (RRR: 22 %; 95 %-KI [−2 %; 41 %]; p = 0,07). In der Beta-Blocker-Gruppe war die Änderung der GFR mit −9,68 ml/min/1,73 m^2 statistisch signifikant stärker ausgeprägt als in der ACE-Hemmer-Gruppe mit einer Abnahme von −7,24 ml/min/1,73 m^2.

In der UKPDS-39-Studie mit Patienten mit Typ-2-Diabetes fanden sich Angaben zum Nierenversagen. Bei niedriger Ereignisrate (4 Patienten je Gruppe) zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied (RR für ACE-Hemmer: 0,91; 99 %-KI [0,15; 5,64]; p = 0,90). Auch hinsichtlich des Serumkreatinins war der Gruppenunterschied am Studienende nicht statistisch signifikant.

Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten

Für den Vergleich Beta-Blocker versus Kalziumantagonisten waren weder Daten zur terminalen Niereninsuffizienz noch zu den Surrogatendpunkten „Änderung des Serumkreatinins“ oder „Änderung der GFR“ vorhanden.

Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten

Für den Vergleich Beta-Blocker versus Angiotensin-II-Antagonisten waren keine Daten zur terminalen Niereninsuffizienz, dafür aber Ergebnisse zu dem Surrogatendpunkt „Änderung des Serumkreatinins“ für die LIFE-Studie vorhanden. In beiden Gruppen nahm das Serumkreatinin vergleichbar um etwa 11 µmol/L zu.

ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten

Für den Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten präsentierte die ALLHAT-Studie Ergebnisse zum Endpunkt „terminale Niereninsuffizienz“ sowie zur Änderung der GFR. Die ABCD-Studie berichtet dahingegen lediglich Ergebnisse zum Surrogatendpunkt „Änderung der GFR“.

In der ABCD-Studie wurde als primärer Endpunkt die Veränderung der 24-Stunden-Kreatininclearance für den Vergleich einer intensiven vs. eine moderate Blutdruckkontrolle

angegeben. Beim Vergleich ACE-Hemmer (hier Enalapril) vs. Kalziumantagonisten (hier Nisoldipin) fanden sich nach einer durchschnittlichen Beobachtungszeit von 5 Jahren ein geschätzter Abfall der GFR von −8,3 ml/min/1,73 m^2 in der Enalaprilgruppe und eine Abnahme von −6,7 ml/min/1,73 m^2 in der Nisoldipingruppe. Der Unterschied war zwischen den beiden Behandlungsgruppen statistisch nicht signifikant.

Anmerkungen zur Definition des Endpunkts „terminale Niereninsuffizienz“ sowie zu den Ergebnissen zur GFR in der ALLHAT-Studie finden sich im Abschnitt zum Vergleich Diuretika vs. ACE-Hemmer. Hinsichtlich der Rate von Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz zeigte sich zwischen ACE-Hemmern und Kalziumantagonisten kein statistisch signifikanter Unterschied (Lisinopril vs. Amlodipin: RR: 0,98; 95 %-KI [0,76; 1,25]; eigene Berechnung).

In der ACE-Hemmer-Gruppe war die Abnahme der GFR mit −7,0 ml/min/1,73 m^2 etwas stärker als in der Kalziumantagonistengruppe mit −2,9 ml/min/1,73 m^2. Angaben dazu, ob dieser Unterschied auch statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Behandlungsgruppen war, liegen nicht vor.

Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten

Bei dem Vergleich Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten waren Daten sowohl zur terminalen Niereninsuffizienz als auch zum Surrogat „Änderung des Serumkreatinins“ aus der VALUE-Studie vorhanden. Laut einer Autorenantwort vom 19.09.2006 entwickelte in der VALUE-Studie kein einziger Patient eine terminale Niereninsuffizienz.

Weiter waren Ergebnisse zu dem Surrogatendpunkt „Änderung des Serumkreatinins“ für die VALUE-Studie vorhanden. In der Kalziumantagonistengruppe nahm das Serumkreatinin um 2,3 µmol/L zu und in der Angiotensin-II-Antagonisten-Gruppe um 6,9 µmol/L zu. Angaben zur statistischen Signifikanz lagen nicht vor. Die eigene Berechnung liefert einen Gruppenunterschied von 4,9 µmol/L (95 %-KI [3,4; 6,4]; $p < 0,001$).

Zusammenfassung der Datenlage, terminale Niereninsuffizienz und Verschlechterung der Nierenfunktion

Zu dem Therapieziel „terminale Niereninsuffizienz“ fanden sich Angaben in 4 der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien, in 4 weiteren Studien standen nur Angaben zu den Surrogatparametern „Änderung der GFR“ und „Änderung des Serumkreatinins“ zur Verfügung. Aus den vorhandenen Daten ließ sich kein Hinweis für eine Überlegenheit einer der Wirkstoffgruppen hinsichtlich des Auftretens einer terminalen Niereninsuffizienz ableiten. Die gegenläufigen Ergebnisse für die terminale Niereninsuffizienz und die GFR in den Wirkstoffgruppenvergleichen der ALLHAT-Studie stellen einen Hinweis darauf dar, dass die GFR als Surrogatparameter nicht valide ist.

Tabelle 18: Ereignisse, terminale Niereninsuffizienz

Studie	Vergleich	Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (%)	Ereignisrate pro 1000 Patientenjahre
Vergleich Diuretika vs. Beta-Blocker			
HAPPHY, 1987	p-Wert	-	-
	Diuretika[a]	k. A.	k. A.
	Beta-Blocker[a]	k. A.	k. A.
MRC, 1985	p-Wert	-	-
	Bendroflumethiazid	k. A.	k. A.
	Propranolol	k. A.	k. A.
MRC-TMH, 1992	p-Wert	-	-
	Amilorid + Hydrochlorothiazid	k. A.	k. A.
	Atenolol	k. A.	k. A.
Vergleich Diuretika vs. ACE-Hemmer			
ALLHAT, 2002	p-Wert	n. s.[b]	0,38
	Chlorthalidon	193 (1,3)	3,0/1000 PJ
	Lisinopril	126 (1,4)	3,3/1000 PJ
Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten			
ALLHAT, 2002	p-Wert	n. s.[b]	0,33
	Chlorthalidon	193 (1,3)	3,0/1000 PJ
	Amlodipin	129 (1,4)	3,5/1000 PJ
VHAS, 1997	p-Wert	-	-
	Chlorthalidon	k. A.	k. A.
	Verapamil	k. A.	k. A.
SHELL, 2003	p-Wert	-	-
	Chlorthalidon	k. A.	k. A.
	Lacidipin	k. A.	k. A.
MIDAS, 1996	p-Wert	-	-
	Hydrochlorothiazid	k. A.	k. A.
	Isradipin	k. A.	k. A.
INSIGHT, 2000	p-Wert	-	-
	Co-Amilozide[c]	k. A.	k. A.
	Nifedipin	k. A.	k. A.
Vergleich Diuretika vs. Angiotensin-II-Antagonisten			
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.			
Vergleich Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer			
UKPDS-39, 1998	p-Wert	k. A.	0,90
	Atenolol	4 (1,1)	1,4/1000 PJ
	Captopril	4 (1,0)	1,3/1000 PJ
AASK, 2002	p-Wert	-	0,16[d]
	Metoprolol	k. A.	k. A.
	Ramipril	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 18 (Fortsetzung): Ereignisse, terminale Niereninsuffizienz

Studie	Vergleich	Patienten mit terminaler Niereninsuffizienz (%)	Ereignisrate pro 1000 Patientenjahre
Vergleich Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten			
ELSA, 2002	p-Wert	-	-
	Atenolol	k. A.	k. A.
	Lacidipin	k. A.	k. A.
Vergleich Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten			
LIFE, 2002	p-Wert	-	-
	Atenolol	k. A.	k. A.
	Losartan	k. A.	k. A.
Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten			
ALLHAT, 2002	p-Wert	n. s.[b]	0,929
	Lisinopril	126 (1,4)	3,3/1000 PJ
	Amlodipin	129 (1,4)	3,5/1000 PJ
ABCD, 1998	p-Wert	-	-
	Enalapril	k. A.	k. A.
	Nisoldipin	k. A.	k. A.
JMIC-B, 2004	p-Wert	-	-
	ACE-Hemmer[e]	k. A.	k. A.
	Nifedipin	k. A.	k. A.
Vergleich ACE-Hemmer vs. Angiotensin-II-Antagonisten			
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.			
Vergleich Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten			
VALUE, 2004	p-Wert	-	-
	Amlodipin	0[f] (0,0)	k. A.
	Valsartan	0[f] (0,0)	k. A.
MOSES, 2005	p-Wert	-	-
	Nitrendipin	k. A.	k. A.
	Eprosartan	k. A.	k. A.

a: Diuretikum war Bendroflumethiazid oder Hydrochlorothiazid, Beta-Blocker war Atenolol, Metoprolol oder Propranolol.
b: Beschreibung im Text, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vorhanden war.
c: Kombination aus Hydrochlorothiazid und Amilorid.
d: Angaben beziehen sich auf die Endstage renal disease (dialyse- oder transplantationspflichtige Nierenerkrankung).
e: Enalapril, Imidapril, Lisinopril.
f: Information aus Autorenantwort vom 19.09.2006.

k. A.: keine Angaben. n. s.: nicht signifikant. PJ: Patientenjahre.

Tabelle 19: Surrogatparameter für den Endpunkt „Notwendigkeit einer Dialyse- oder Nierentransplantationstherapie“: Änderung der GFR, Reduktion der GFR um 50 % und Änderung des Serumkreatinins

		Glomeruläre Filtrationsrate[a]				Serumkreatinin[b]		
Studie	**Vergleich**	**GFR zu Beginn[a]**	**GFR am Studienende[a]**	**GFR-Änderung Beginn – Ende**	**Ereignisse (%): Reduktion der GFR um 50 %**	**S-Kreatinin zu Beginn[b]**	**S-Kreatinin am Studienende[b]**	**Änderung des S-Kreatinins Beginn – Ende**
Vergleich Diuretika vs. Beta-Blocker								
HAPPHY, 1987	p-Wert		-	-	-		n. s.	-
	Diuretika[c]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	93,5 (16,1)	97,7	4,2[d]
	Beta-Blocker[c]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	93,7 (16,4)	97,7	4,0[d]
MRC, 1985	p-Wert		-	-	-			-
	Bendroflumethiazid	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
	Propranolol	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
MRC-TMH, 1992	p-Wert		-	-	-			-
	Amilorid + Hydrochlorothiazid	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
	Atenolol	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Vergleich Diuretika vs. ACE-Hemmer								
ALLHAT, 2002	p-Wert		0,03		-	Keine Angaben zum Verlauf vorhanden.		
	Chlorthalidon	77,6 (19,7)	70,0 (19,7)	-7,6[d, e]	k. A.			
	Lisinopril	77,7 (19,9)	70,7 (20,1)	-7,0[d, e]	k. A.			
Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten								
ALLHAT, 2002	p-Wert		<0,001		-	Keine Angabenzum Verlauf vorhanden.		
	Chlorthalidon	77,6 (19,7)	70,0 (19,7)	-7,6[d, e]	k. A.			
	Amlodipin	78,0 (19,7)	75,1 (20,7)	-2,9[d, e]	k. A.			
VHAS, 1997	p-Wert		-	-	-		-	-
	Chlorthalidon	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
	Verapamil	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 19 (Fortsetzung): Surrogatparameter für den Endpunkt „Notwendigkeit einer Dialyse- oder Nierentransplantationstherapie“: Änderung der GFR, Reduktion der GFR um 50 % und Änderung des Serumkreatinins

		Glomeruläre Filtrationsrate[a]				**Serumkreatinin[b]**		
Studie	**Vergleich**	**GFR zu Beginn[a]**	**GFR am Studienende[a]**	**GFR-Änderung Beginn – Ende**	**Ereignisse (%): Reduktion der GFR um 50 %**	**S-Kreatinin zu Beginn[b]**	**S-Kreatinin am Studienende[b]**	**Änderung des S-Kreatinins Beginn – Ende**
SHELL, 2003	p-Wert		-	-	-		-	-
	Chlorthalidon	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
	Lacidipin	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
MIDAS, 1996	p-Wert		-	-	-		-	-
	Hydrochlorothiazid	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
	Isradipin	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
INSIGHT, 2000	p-Wert		< 0,05	-	0,38		-	-
	Co-Amilozide[f]	73 (22)	68 (22)	-5[d]	13 (0,4)[g]	k. A.	k. A.	k. A.
	Nifedipin	74 (24)	72 (24)	-2[d]	8 (0,3)[g]	k. A.	k. A.	k. A.
Vergleich Diuretika vs. Angiotensin-II-Antagonisten								
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.								
Vergleich Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer								
UKPDS-39, 1998	p-Wert		-	-	-	-	n. s.[h]	-
	Atenolol	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
	Captopril	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
AASK, 2002	p-Wert		k. A.	0,007	-	Keine Angaben über den Verlauf vorhanden.		
	Metoprolol	45,8 (13,4)	36,12[j]	-9,68[k]	k. A.			
	Ramipril	45,4 (12,8)	38,16[j]	-7,24[k]	k. A.			
Vergleich Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten								
ELSA, 2002	p-Wert		-	-	-	Keine Angaben zum Verlauf vorhanden.		
	Atenolol	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.			
	Lacidipin	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.			

(Fortsetzung)

Tabelle 19 (Fortsetzung): Surrogatparameter für den Endpunkt „Notwendigkeit einer Dialyse- oder Nierentransplantationstherapie“: Änderung der GFR, Reduktion der GFR um 50 % und Änderung des Serumkreatinins

		Glomeruläre Filtrationsrate[a]				**Serumkreatinin[b]**		
Studie	**Vergleich**	**GFR zu Beginn[a]**	**GFR am Studienende[a]**	**GFR-Änderung Beginn – Ende**	**Ereignisse (%): Reduktion der GFR um 50 %**	**S-Kreatinin zu Beginn[b]**	**S-Kreatinin am Studienende[b]**	**Änderung des S-Kreatinins Beginn – Ende**
Vergleich Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten								
LIFE, 2002	p-Wert			-	-		k. A.	k. A.
	Atenolol	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	85,2 (19,4)	96,2 (24,4)	11,0 (19,7)
	Losartan	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	85,9 (19,2)	97,0 (25,2)	11,2 (20,4)
Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten								
ALLHAT, 2002	p-Wert		< 0,001	-	-	Keine Angaben zum Verlauf vorhanden.		
	Lisinopril	77,7 (19,9)	70,7 (20,1)	-7,0[d, e]	k. A.			
	Amlodipin	78,0 (19,7)	75,1 (20,7)	-2,9[d, e]	k. A.			
ABCD, 1998	p-Wert		-	n. s.[h]	-		-	-
	Enalapril	82,3 (26,8)	74[l]	-8,3[d]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
	Nisoldipin	87,7 (45,2)	81[l]	-6,7[d]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
JMIC-B, 2004	p-Wert		-	-	-	Keine Angaben zum Verlauf vorhanden.		
	ACE-Hemmer[m]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.			
	Nifedipin	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.			
Vergleich ACE-Hemmer vs. Angiotensin-II-Antagonisten								
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.								
Vergleich Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten								
VALUE, 2004	p-Wert		-	-	-		k. A.	k. A.
	Amlodipin	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	100,9 (23,6)	103,2 (48,1)	2,3[d]
	Valsartan	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	101,2 (23,9)	108,1 (45,0)	6,9[d]

(Fortsetzung)

Tabelle 19 (Fortsetzung): Surrogatparameter für den Endpunkt „Notwendigkeit einer Dialyse- oder Nierentransplantationstherapie“: Änderung der GFR, Reduktion der GFR um 50 % und Änderung des Serumkreatinins

Studie	Vergleich	Glomeruläre Filtrationsrate[a]				Serumkreatinin[b]		
		GFR zu Beginn[a]	GFR am Studienende[a]	GFR-Änderung Beginn – Ende	Ereignisse (%): Reduktion der GFR um 50 %	S-Kreatinin zu Beginn[b]	S-Kreatinin am Studienende[b]	Änderung des S-Kreatinins Beginn – Ende
Vergleich Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten								
MOSES, 2005	p-Wert		-	-	-		-	-
	Nitrendipin	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
	Eprosartan	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.

a: Angaben in ml/min/1,73m² als Mittelwert und Standardabweichung, sofern nicht anders angegeben.
b: Angaben in µmol/L als Mittelwert und Standardabweichung, sofern nicht anders angegeben.
c: Diuretikum war Bendroflumethiazid oder Hydrochlorothiazid, Beta-Blocker war Atenolol, Metoprolol oder Propranolol.
d: Selbst errechnet aus den Baselineangaben und den Endwerten.
e: Daten beziehen sich auf Patienten zum Zeitpunkt 4 Jahre (Chlorthalidon n = 8316; Lisinopril n = 4621; Amlodipin n = 4924), d. h. nur etwas mehr als die Hälfte der ursprünglich randomisierten Patienten stand für die Auswertung zur Verfügung.
f: Kombination aus Hydrochlorothiazid und Amilorid.
g: Angaben beziehen sich auf Ergebnisse zu „renal failure“, definiert als eine Reduktion der GFR (gemessen mittels der Formel von Cockcroft und Gault oder durch die Inulinclearance) von ≥ 25 % bei 2 wiederholten Messungen.
h: Keine p-Wert-Angabe, jedoch Beschreibung im Text, dass kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vorhanden war.
j: Selbst errechnet aus den Baselineangaben und der Änderung.
k: Selbst gerechnet (jährliche GFR-Änderung auf 4 Jahre hochgerechnet).
l: Geschätzt anhand von Abbildung 7 in Estacio 2000 [44].
m: Enalapril, Imidapril, Lisinopril.

GFR: glomeruläre Filtrationsrate. k. A.:Kkeine Angaben. n. s.: nicht signifikant laut Studienangabe. S-Kreatinin: Serumkreatinin.

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

Ergebnisse zur Änderung der Lebensqualität unter antihypertensiver medikamentöser Therapie lagen nur zu dem Substanzvergleich ACE-Hemmer vs. Beta-Blocker vor. Zu dem Vergleich Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten wurden in einer Studie Daten zu Aktivitäten des täglichen Lebens erhoben.

ACE-Hemmer vs. Beta-Blocker

Auswertungen zur Lebensqualität wurden nur für die AASK-Studie [38] berichtet. In dieser Studie wurden an ausschließlich afroamerikanischen Patienten mit bestehender chronischer Niereninsuffizienz die Effekte einer unterschiedlich intensiven Blutdrucksenkung („niedrige Blutdruckgruppe“, mittlerer arterieller Zielblutdruck ≤ 92 mm Hg vs. „Normalblutdruckgruppe“, mittlerer arterieller Zielblutdruck 102 bis 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)) eines validierten Fragebogens, des Short Form 36 (SF-36) [80]. 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 unstimmige Repräsentation der Behandlungseffekte lieferten. Daher wurde eine von der RAND Corporation entwickelte, geringfügig veränderte, Variante des SF-36 verwendet [81]. Ausgewertet wurden Vergleiche zu folgenden Endpunkten anhand des SF-36: 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. Die Erhebung der HRQoL-Daten anhand des SF-36 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 mithilfe von gemischten linearen Modellen verwendet. Als Covariaten wurden in diesem Modell die 5 Faktoren Alter, Geschlecht, Herzerkrankung in der Anamnese, mittlerer arterieller Blutdruck und 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 Qualityof-Life(QoL)-Kontrolle. Die Ergebnisse sind nur bedingt interpretierbar, da zum Zeitpunkt 4 Jahre nur noch etwa die Hälfte der Patienten ausgewertet werden konnte. 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 (Tabelle 20). 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 betrugen 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 zwischen den Gruppen zur SD des Scores in der Gesamtbevölkerung, berechnet. Eine Abnahme von 5 Punkten in den PHC- oder MHC-Scores entspricht 0,5 SD des Scores in der Gesamtbevölkerung und wurde vorab als „minimal important difference“ angenommen. 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.

Aufgrund der hohen Aufallraten lässt sich aus dem beobachteten Unterschied jedoch kein Hinweis für einen Zusatznutzen von ACE-Hemmer vs. Beta-Blocker ableiten.

Tabelle 20: Gesundheitsbezogene Lebensqualität, gemessen anhand des SF-36

Studie	Vergleich	MHC/PHC am Beginn (Standardabweichung)	MHC/PHC nach 4 Jahren	Änderung der Lebensqualität (Beginn bis 4 Jahre)	
				MHC	PHC
Vergleich ACE-Hemmer vs. Beta-Blocker					
AASK					
	p-Wert			< 0,01[c]	< 0,01[c]
	Metoprolol	48,4 (11,0)/43,5 (10,9)	47,6[a]/40,8[b]	-0,8[d]	-2,7[e]
	Ramipril	47,0 (11,4)/43,3 (10,9)	47,3[a]/42,4[b]	+0,3[d]	-0,9[e]

a: Selbst berechnet aus Angaben in Table 1 und Figure 3A [Lash 2006].
b: Selbst berechnet aus Angaben in Table 1 und Figure 2A [Lash 2006].
c: p-Wert bezieht sich auf den Vergleich Ramipril vs. Metoprolol und bezieht sich auf die Änderung des arithmetischen Mittels der Gruppen über die ersten 4 Jahre, Angaben aus Table 2, [Lash 2006].
d: Abgelesen aus Figure 3A [Lash 2006].
e: Abgelesen aus Figure 2A [Lash 2006].

MHC: Mental Health Composite Score. PHC: Physical Health Composite Score.

Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten

Zu diesem Vergleich wurden nur in der MOSES-Studie Daten zu Aktivitäten des täglichen Lebens als sekundäre Endpunkte erhoben. Die Scores des Barthel-Indexes waren zwischen den Gruppen beinahe identisch.

Zusammenfassung der Datenlage, Lebensqualität

Ergebnisse zur Änderung der Lebensqualität unter antihypertensiver medikamentöser Therapie liegen nur zu dem Substanzvergleich ACE-Hemmer vs. Beta-Blocker vor. Die AASK-Studie fand eine statistisch signifikant bessere Erhaltung von Teilbereichen der Lebensqualität für die Therapie mit dem ACE-Hemmer Ramipril gegenüber Metoprolol bei afroamerikanischen Patienten. Die gefundenen Unterschiede waren in der Studie gering und klinisch von untergeordneter Bedeutung. Zusätzlich scheint die Übertragung der Ergebnisse der AASK-Studie auf die europäische Bevölkerung fraglich.

Daten zu Aktivitäten des täglichen Lebens wurden in der MOSES-Studie erhoben. Die Ergebnisse waren zwischen Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten beinahe identisch.

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. Unerwünschte Ereignisse unter Arzneimittelgabe sind nicht per se unerwünschte Arzneimittelwirkungen, da jedoch die berichteten Ereignisse in den einzelnen Studien sehr unterschiedlich waren und sehr häufig ohne statistische Kenngrößen präsentiert wurden, musste man sich in diesem Bericht auf die Präsentation der unerwünschten Ereignisse beschränken. Die Angaben zu unerwünschten Ereignissen in Tabelle 22 wurden auf die für die untersuchten Wirkstoffgruppen wichtigen unerwünschten Ereignisse beschränkt und gemeinsam mit den Angaben zu Studienabbrüchen aufgrund unerwünschter Ereignisse, soweit vorhanden, in Tabelle 22 zusammengefasst. Die Darstellung der Ergebnisse findet sich in Abschnitt 5.3.7.2. Zuvor werden in Abschnitt 5.3.7.1 die Ergebnisse bez. des unerwünschten Ereignisses „Diabetesmanifestation“ präsentiert.

5.3.7.1 Diabetesmanifestation

Angaben zur Diabetesmanifestation fanden sich in 6 der eingeschlossenen Studien zu den in der Folge berichteten Wirkstoffvergleichen. Tabelle 21 bietet eine Übersicht über die Diabetesinzidenz in den Studien. Sofern es mehrere Publikationen mit unterschiedlichen Angaben zur Diabetesinzidenz gab, wurden im Text die Ergebnisse beider Publikationen, in der Tabelle jedoch nur die Zahlen der aktuellsten Publikation berichtet.

Diuretika vs. ACE-Hemmer

Die in der Hauptpublikation der ALLHAT-Studie berichteten Daten zur Diabetesmanifestation beruhen auf jenen Patienten, die am Studienbeginn keinen Diabetes in der Anamnese aufwiesen und bei denen zu diesem Zeitpunkt auch ein Nüchternblutzuckerwert erhoben wurde, der < 126 mg/dl betrug (etwa 45 % der randomisierten Patienten je Behandlungsgruppe). Von den Patienten, die grundsätzlich in die Auswertung zur Diabetesinzidenz hätten einbezogen werden sollen (alle Patienten bis auf diejenigen mit gesichertem Diabetes mellitus zu Studienbeginn), gingen nur etwa 70 % je Behandlungsgruppe in die Analysen ein. Von diesen Patienten gingen jedoch nach 4 Jahren Beobachtung nicht einmal 40 % in die Analyse ein. 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 ≥ 126 mg/dl.

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

Eine weitere Analyse der ALLHAT-Studie [47] präsentierte eine detaillierte Darstellung der Diabetesmanifestation und des damit assoziierten Risikos schwerwiegender Ereignisse

(detaillierte Ausführungen siehe Kapitel 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 (etwa 55 % der randomisierten Patienten). Von diesen Patienten wurden jedoch nur diejenigen überhaupt berücksichtigt, bei denen im Rahmen der Nachbeobachtung zumindest 1-mal eine Nüchternblutzuckermessung erfolgte (51 bis 55 %, je nach Behandlungsgruppe). Für die 4-Jahres-Ergebnisse standen sogar nur noch 33 bis 36 % dieser Patienten zur Verfügung. Die Ergebnisse in dieser Publikation bezüglich der Diabetesmanifestation im 4-Jahres-Vergleich (11,6 % Chlorthalidon vs. 7,8 % Lisinopril; $p < 0,001$) blieben weitgehend unverändert im Vergleich zur Auswertung in der Hauptpublikation.

Die Ergebnisse zur Diabetesinzidenz sind mit großer Unsicherheit behaftet, da zum einen ein Großteil der Patienten ohne Diabetes zu Studienbeginn im 4-Jahres-Follow-up nicht berücksichtigt wurde. Zum anderen ist der Status eines substanziellen Anteils der Patienten zu Studienbeginn nicht erfasst worden. Eine valide Interpretation der Ergebnisse zur Diabetesinzidenz ist daher nicht möglich.

Diuretika vs. Kalziumantagonisten

Anmerkungen zur Erhebung der Daten der ALLHAT-Studie zur Diabetesmanifestation finden sich im Abschnitt „Diuretika vs. ACE-Hemmer“. In der Nachbeobachtung zum Zeitpunkt 4 Jahre fanden sich in der Hauptpublikation 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 ≥ 126 mg/dl. Die Unterschiede zwischen der Diuretika- und der Kalziumantagonistengruppe waren statistisch signifikant ($p = 0,04$).

Die Ergebnisse in der ALLHAT-Publikation 2006 [47] bezüglich der Diabetesmanifestation im 4-Jahres-Vergleich (11,6 % Chlorthalidon vs. 9,3 % Amlodipin; $p = 0,01$) bleiben weitgehend unverändert im Vergleich zur Auswertung in der Hauptpublikation.

In der INSIGHT-Studie wurde die Diagnose Diabetes mellitus gemäß den Diabetesdiagnosekriterien der WHO von 1985 gestellt. Die Inzidenz für Diabetes mellitus in der Subgruppe der Patienten ohne Diabetes mellitus zu Studienbeginn war im Studienverlauf (Beobachtungsdauer zwischen 3,1 und 5,5 Jahren) mit 176 Patienten (5,6 %) in der Diuretika- vs. 136 Patienten (4,3 %) in der Kalziumantagonistengruppe statistisch signifikant unterschiedlich ($p = 0,023$).

Auch wenn die Ergebnisse zur ALLHAT-Studie mit großer Unsicherheit behaftet sind, kann aufgrund der Bestätigung dieser Ergebnisse durch die INSIGHT-Studie von einem Hinweis auf eine im Vergleich zu Kalziumantagonisten erhöhte Diabetesinzidenz unter Diuretika ausgegangen werden.

Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer

Die AASK-Studie, mit afroamerikanischen Patienten mit hypertensiver Niereninsuffizienz, berichtet in einer Post-hoc-Auswertung über die Inzidenz eines Diabetes mellitus [40]. Aus dieser Studie wurden alle Patienten mit einem bekannten Diabetes mellitus zu Studienbeginn ausgeschlossen (Diagnosekriterien der National Diabetes Data Group von 1979, Nüchternblutzucker ≥ 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 ≥ 126 mg/dl) zu Studienbeginn keine Diabetespatienten waren. Ein neu diagnostizierter Diabetes mellitus wurde festgestellt, wenn der Nüchternblutzuckerwert bei mindestens einer Follow-up-Untersuchung ≥ 126 mg/dl war oder die Diagnose der 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. Kalziumantagonisten

In einer Post-hoc-Auswertung der ELSA-Studie [55] wurde die Inzidenz von Diabetes mellitus berichtet. Aus der Studie wurden alle Patienten mit insulinabhängigem Diabetes mellitus ausgeschlossen. Für die Berechnung der Diabetesmanifestation wurden die Patienten herangezogen, die am Studienende einen Nüchternblutzucker von ≥ 126 mg/dl aufwiesen oder zu diesem Zeitpunkt medikamentös wegen Diabetes behandelt wurden. Das Ergebnis unterschied sich nicht statistisch signifikant zwischen der Beta-Blocker- und der Kalziumantagonistengruppe (5,6 % Atenolol vs. 5,4 % Lacidipin; p = 0,9144).

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 von 1985. Statistisch signifikant weniger Patienten in der Losartangruppe (241 von 4019 Patienten; 6 %) als in 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 der Adjustierung für den Grad der linksventrikulären Hypertrophie und den Framingham-Risiko-Score unverändert.

ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten

Anmerkungen zur Erhebung der Daten der ALLHAT-Studie zur Diabetesmanifestation finden sich unter dem Vergleich Diuretika vs. ACE-Hemmer. In der Nachbeobachtung zum Zeitpunkt 4 Jahre fanden sich in der Hauptpublikation unter den Patienten, für die 4-Jahres-

Daten zur Verfügung standen, 119 (8,1 %) in der Lisinoprilgruppe und 154 (9,8 %) in der Amlodipingruppe mit einer Nüchternblutzuckererhöhung von ≥ 126 mg/dl. Angaben zur statistischen Signifikanz dieses Vergleichs fehlen.

Die Ergebnisse in der ALLHAT-Publikation 2006 [47] bezüglich der Diabetesmanifestation im 4-Jahres-Vergleich (7,8 % Lisinopril vs. 9,3 % Amlodipin) bleiben weitgehend unverändert im Vergleich zur Auswertung in der Hauptpublikation. Angaben zur statistischen Signifikanz fehlen auch hier.

Aufgrund der stark eingeschränkten Validität der Ergebnisse bleibt ein möglicher Unterschied in der Diabetesinzidenz für diesen Vergleich unklar.

Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten

Angaben zur Diabetesmanifestation für den Vergleich Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten finden sich in 2 Publikationen zur VALUE-Studie. In der Veröffentlichung im Lancet 2004 [36] wurden für die Diabetesdiagnose zu Studienbeginn die alten WHO-Kriterien von 1985 (Nüchternblutzucker ≥ 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 von 1999 (Nüchternblutzucker ≥ 126 mg/dl) und andererseits die WHO-Kriterien von 1985 (Nüchternblutzucker ≥ 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]; $p < 0,001$) war die Diabetesmanifestation unter Angiotensin-II-Antagonisten statistisch signifikant niedriger als unter Kalziumantagonisten.

In der Publikation im Journal of Hypertension 2006 [77] 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 5032 in der Valsartangruppe und 4963 in der Amlodipingruppe in dieser Auswertung. Anhand 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-Antagonisten-Gruppe als in der Amlodipingruppe mit 718 (14,5 %) Patienten einen Diabetes mellitus (OR: 0,77; 95 %-KI [0,69; 0,87]; $p < 0,001$).

In der Zusammenschau dieser beiden Publikationen kann aufgrund der hohen Zahl an neu diagnostizierten Patienten mit Diabetes mellitus in der Lancet-Publikation von 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 der Datenlage, Diabetesmanifestation

Hinsichtlich der Diabetesinzidenz zeigen die Daten einen Hinweis auf einen positiven Effekt der Kalziumantagonisten gegenüber den Diuretika, der Angiotensin-II-Antagonisten gegenüber den Beta-Blockern und den Kalziumantagonisten sowie bei der Gruppe der Schwarzen der ACE-Hemmer gegenüber Beta-Blockern. Ein Zusatznutzen oder Schaden kann aus diesen Ergebnissen, zumal es sich lediglich um Änderungen der Laborwerte handelt, jedoch nicht abgeleitet werden. Darüber hinaus scheint auch bei den Patienten, die im Studienverlauf unter Diuretikatherapie einen Diabetes mellitus, wie in den Studien definiert, entwickelten, kein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines schwerwiegenden patientenrelevanten Endpunktes vorhanden zu sein. Für Beta-Blocker fehlen diesbezügliche Daten.

Tabelle 21: Diabetesinzidenz

Studie	Vergleich	Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus am Studienende (%)	Ereignisrate pro 1000 Patientenjahre
Vergleich Diuretika vs. Beta-Blocker			
HAPPHY, 1987	p-Wert	-	-
	Diuretika[a]	k. A.	k. A.
	Beta-Blocker[a]	k. A.	k. A.
MRC, 1985	p-Wert	-	-
	Bendroflumethiazid	k. A.	k. A.
	Propranolol	k. A.	k. A.
MRC-TMH, 1992	p-Wert	-	-
	Amilorid + Hydrochlorothiazid	k. A.	k. A.
	Atenolol	k. A.	k. A.
Vergleich Diuretika vs. ACE-Hemmer			
ALLHAT, 2002	p-Wert	< 0,001	-
	Chlorthalidon	350[b] (11,6)	k. A.
	Lisinopril	130[b] (7,8)	k. A.
Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten			
ALLHAT, 2002	p-Wert	0,01	-
	Chlorthalidon	350[b] (11,6)	k. A.
	Amlodipin	167[b] (9,3)	k. A.
VHAS, 1997	p-Wert	-	-
	Chlorthalidon	k. A.	k. A.
	Verapamil	k. A.	k. A.
SHELL, 2003	p-Wert	-	-
	Chlorthalidon	k. A.	k. A.
	Lacidipin	k. A.	k. A.
MIDAS, 1996	p-Wert	-	-
	Hydrochlorothiazid	k. A.	k. A.
	Isradipin	k. A.	k. A.
INSIGHT, 2000	p-Wert	0,023	-
	Co-Amilozide[c]	176[d] (5,6)	k. A.
	Nifedipin	136[d] (4,3)	k. A.
Vergleich Diuretika vs. Angiotensin-II-Antagonisten			
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.			
Vergleich Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer			
UKPDS-39, 1998	p-Wert	-	-
	Atenolol	k. A.	k. A.
	Captopril	k. A.	k. A.
AASK, 2002	p-Wert	0,001	k. A.
	Metoprolol	70[e] (15,9)	45/1000 PJ
	Ramipril	45[e] (10,3)	28/1000 PJ

(Fortsetzung)

Tabelle 21 (Fortsetzung): Diabetesinzidenz

Studie	Vergleich	Patienten mit neu diagnostiziertem Diabetes mellitus am Studienende (%)	Ereignisrate pro 1000 Patientenjahre
Vergleich Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten			
ELSA, 2002	p-Wert	0,9144	-
	Atenolol	46 (5,6)	k. A.
	Lacidipin	45 (5,4)	k. A.
Vergleich Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten			
LIFE, 2002	p-Wert	k. A.	0,001[f]
	Atenolol	319[d] (8,0)	17,4/1000 PJ
	Losartan	241[d] (6,0)	13,0/1000 PJ
Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten			
ALLHAT, 2002	p-Wert	k. A.	-
	Lisinopril	130[b] (7,8)	k. A.
	Amlodipin	167[b] (9,3)	k. A.
ABCD, 1998	p-Wert	-	-
	Enalapril	k. A.	k. A.
	Nisoldipin	k. A.	k. A.
JMIC-B, 2004	p-Wert	-	-
	ACE-Hemmer[g]	k. A.	k. A.
	Nifedipin	k. A.	k. A.
Vergleich ACE-Hemmer vs. Angiotensin-II-Antagonisten			
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.			
Vergleich Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten			
VALUE, 2004	p-Wert	< 0,001	k. A.
	Amlodipin	718[h] (14,5)	41,1/1000 PJ
	Valsartan	580[h] (11,5)	32,1/1000 PJ
MOSES, 2005	p-Wert	-	-
	Nitrendipin	k. A.	k. A.
	Eprosartan	k. A.	k. A.

a: Diuretikum war Bendroflumethiazid oder Hydrochlorothiazid, Beta-Blocker war Atenolol, Metoprolol oder Propranolol.
b: Diabetes mellitus definiert als Nüchternblutzuckerwert >125 mg/dL (7,0 mmol/L). Daten beziehen sich auf Patienten zum Zeitpunkt 4 Jahre (Chlorthalidon n = 3008; Lisinopril n = 1666; Amlodipin n = 1789), d. h. weniger als die Hälfte der ursprünglich randomisierten Patienten, die für diese Subgruppenauswertung infrage kamen, stand für die Auswertung zur Verfügung.
c: Kombination aus Hydrochlorothiazid und Amilorid.
d: Diabetes mellitus gemäß den Kriterien der WHO von 1985.
e: Für die Auswertung zur Diabetesinzidenz wurden nur Patienten herangezogen, die auch nach den neuen Diagnosekriterien (Nüchternblutzuckerwert ≥126 mg/dL) zu Studienbeginn keine Diabetespatienten waren.
f: p-Wert aus Überlebenszeitanalyse.
g: Enalapril, Imidapril, Lisinopril.
h: Diabetes mellitus gemäß den Kriterien der WHO von 1999.

k. A.: keine Angaben.

5.3.7.2 Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Diuretika vs. Beta-Blocker

In keiner der 3 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 fanden 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 fanden sich zu pathologischen Änderungen der Laborwerte, wobei sowohl Hypokaliämien als auch Hyperurikämien in der Diuretikagruppe bei einem statistisch signifikant höheren Patientenanteil auftraten.

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

In der MRC-TMH-Studie haben 14,8 % der Patienten in der Diuretikagruppe und 30,2 % der Patienten in der Beta-Blocker-Gruppe die Therapie wegen schwerer unerwünschter Ereignisse abgebrochen (eigene Berechnung). Laut Publikation war dieser Unterschied statistisch signifikant (ohne Angabe eines p-Wertes). Patienten in der Beta-Blocker-Gruppe brachen die Therapie statistisch signifikant häufiger wegen eines Raynaud-Phänomens, Dyspnoe, Lethargie, Kopfschmerzen und niedriger Pulsraten ab als Patienten der Diuretikagruppe. Patienten in der Diuretikagruppe brachen die Therapie statistisch signifikant häufiger ab als Patienten in der Beta-Blocker-Gruppe wegen Gicht und Muskelkrämpfen.

Diuretika vs. ACE-Hemmer

Es fanden sich keine Angaben zur Gesamtzahl der unerwünschten Ereignisse in der ALLHAT-Studie.

Im Einzelnen wurde über stationär behandelte gastrointestinale Blutungen, die zwischen den Gruppen nicht statistisch signifikant unterschiedlich waren, das Auftreten von Angioödemen 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 %) im Vergleich zur Lisinoprilgruppe (37/4616 Patienten; 0,8 %; p < 0,001).

Diuretika vs. Kalziumantagonisten

Von den 5 in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien zum Vergleich dieser Wirkstoffgruppen berichteten 3 über die Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse. Lediglich in der INSIGHT-Studie war die Anzahl der Patienten mit Ereignissen mit 49 % in der Kalziumantagonisten- vs. 42 % in der Diuretikagruppe statistisch signifikant unterschiedlich.

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 Hypokaliämie und 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 %) im Vergleich zur 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

Der ELSA-Studie ist eine zusammengefasste Angabe zu den schwerwiegenden Ereignissen zu entnehmen (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 in 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

Anmerkungen zur Präsentation der Daten der ALLHAT-Studie zu unerwünschten Arzneimittelwirkungen finden sich im Abschnitt „Diuretika vs. ACE-Hemmer“.

Mehr Patienten in der ACE-Hemmer-Gruppe als in der Kalziumantagonistengruppe 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 %) im Vergleich zur Lisinoprilgruppe (37/4616 Patienten; 0,8 %). Angaben zur statistischen Signifikanz fanden sich nicht ($p < 0,001$, eigene Berechnung).

In der ABCD-Studie unterschied sich die Anzahl unerwünschter Ereignisse nicht statistisch signifikant zwischen den Gruppen.

In der JMIC-B-Studie brach ein statistisch signifikant höherer Anteil an Patienten in der ACE-Hemmer-Gruppe als in der Kalziumantagonistengruppe 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 JMIC-B-Studie statistisch signifikant war. Generell berichteten die Patienten in der ACE-Hemmer-Gruppe häufiger über Husten, wiederum mit statistischer Signifikanz in der JMIC-B-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 Gesichtserythem und Flush kamen in der JMIC-B-Studie 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.

Weitere unerwünschte Ereignisse, sexuelle Funktionsstörung

In 7 der eingeschlossenen Studien umfassten die Angaben zu unerwünschten Ereignissen auch Informationen über sexuelle Funktionsstörungen (Tabelle 22). Lediglich die LIFE-Studie berichtete über ein statistisch signifikant häufigeres Auftreten von sexuellen Funktionsstörungen in der Beta-Blocker- im Vergleich zur 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 in den Raten der Patienten, die aufgrund von Impotenz die Therapie abgebrochen haben, statistisch nicht signifikant (2 % vs. 0 %; p = 0,057). In der AASK-Studie war die Rate der Patienten pro Patientenjahr mit sexueller Dysfunktion in der ACE-Hemmer-Gruppe im Vergleich zur 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 statistisch signifikant geringer (p < 0,001, eigene Berechnung). 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 berichteten, 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. Ein generell überlegenes Nebenwirkungsprofil lässt sich daraus in der Gesamtschau für keine der untersuchten Wirkstoffsubstanzgruppen 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 berichtete Nebenwirkung in der ACE-Hemmer-Gruppe war Husten. Das Auftreten von Angioödemen wurde regelmäßig berichtet.

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 22: Unerwünschte Ereignisse

Diese Tabelle zeigt alle in den Studien angegebenen unerwünschten Ereignisse, die in Zusammenhang mit den Wirkstoffgruppen stehen. Alle Prozentangaben entsprechen dem Anteil der Patienten mit einem Ereignis, bezogen auf alle randomisierten Patienten, wenn nicht gesondert gekennzeichnet.

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

(Fortsetzung)

Tabelle 22 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse

Studie	Gesamt und Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis	schwere	therapie-assoziierte	kardiovaskuläre	abdominale	pulmonale UEs oder UEs der Atemwege	Befinden	sonstige	Allergien	Labor
Vergleich Diuretika vs. Beta-Blocker										
MRC-TMH, 1992 Amilorid+Hydrochlorothiazid Atenolol	k. A.	Abbrüche wegen schweren unerwünschten Ereignissen: 14,8 %[d] /30,2 %[d]	k. A.	Abbruch wegen niedriger Pulsrate: 0,0/1000 PJ / 28,0/1000 PJ	k. A.	Abbruch wegen Dyspnoe: 0,8/1000 PJ / 22,9/1000 PJ	Abbruch wegen Lethargien: 4,1/1000 PJ 19,1/1000 PJ Abbruch wegen Kopfschmerz: 2,5/1000 PJ 7,2/1000 PJ Abbruch wegen Schwindel: 7,4/1000 PJ 10,6/1000 PJ Abbruch wegen Übelkeit: 7,4/1000 PJ 4,1/1000 PJ	Abbruch wegen Raynaud-Phänomen: 0,6/1000 PJ 11,3/1000 PJ Abbruch wegen Gicht: 4,4/1000 PJ 0,0/1000 PJ Abbruch wegen Muskelkrämpfen: 5,2/1000 PJ 1,0/1000 PJ	k. A.	Abbruch wegen gestörter Glukosetoleranz: 6,9/1000 PJ 5,8/1000 PJ
Vergleich Diuretika vs. ACE-Hemmer										
ALLHAT, 2002 Chlorthalidon/ Lisinopril	k. A. k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	stationär behandelte gastro-intestinale Blutung[e]: 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[f]

(Fortsetzung)

Tabelle 22 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse

Studie	Gesamt und Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis	schwere	therapie-assoziierte	kardio-vaskuläre	abdominale	pulmonale UEs oder UEs der Atemwege	Befinden	sonstige	Allergien	Labor
Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten										
ALLHAT, 2002 Chlorthalidon/ Amlodipin	k. A. k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	stationär behandelte gastro-intestinale Blutung[e]: 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[g]
VHAS 1997 Chlorthalidon/ Verapamil	33,4 %/ 32,5 %[d] 2,5 %/ 2,5 % [d]	schwere Hypo-kaliämie (< 2,7 mmol/l): 1,1 %/0,6%[d]	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 22 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse

Studie	Gesamt und Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis	schwere	therapie-assoziierte	kardio-vaskuläre	abdominale	pulmonale UEs oder UEs der Atemwege	Befinden	sonstige	Allergien	Labor
Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten										
SHELL, 2003 Chlorthalidon/ Lacidipin	k. A.	k. A.	k. A.	Ödeme: 5 %/14 %[h] orthostatische Hypotonie: 3 %/2 %; n. s.[j]	Obstipation: 6 %/5 %; n. s.[j]	Husten: 4 %/4 %; n. s.[j]	Benommenheit: 12 %/13 %; n. s.[j] Müdigkeit: 21 %/14 %[h, j] Kopfschmerz: 6 %/10 %; n. s.[j]	Hautausschlag: 2 %/4 %; n. s.[j] Skelettmuskelstörung: 8 %/7 %; n. s.[j] Parästhesien: 5 %/3 %; n. s.[j] Jucken: 4 %/4 %; n. s.[j]	k. A.	k. A.
MIDAS, 1996 Hydrochlorothiazid/ Isradipin	k. A. 8,2 %/9,3 %	mindestens ein schweres AE: 39,0 %/ 41,4 %[d]	k. A.	Brustschmerzen: 1 %/1 % [U]; n. s.[j] andere kardiovaskuläre: 1 %/3 % [U]; n. s.[j]	k. A.	k. A.	ZNS-assoziierte: 4 %/6 % [U][h] Kopfschmerz: 1 %/2 % [U]; n. s.[j] Schwäche: < 1 %/0 % [U]; n. s.[j]	Nierenstein: < 1 %/0 % [U]; n. s.[j]	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 22 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse

Studie	Gesamt und Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis	schwere	therapie-assoziierte	kardio-vaskuläre	abdominale	pulmonale UEs oder UEs der Atemwege	Befinden	sonstige	Allergien	Labor
Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten										
INSIGHT, 2000 Hydrochlorothiazid + Amilorid/ 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 Verletzung: 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 22 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse

Studie	Gesamt und Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis	schwere	therapie-assoziierte	kardio-vaskuläre	abdominale	pulmonale UEs oder UEs der Atemwege	Befinden	sonstige	Allergien	Labor
Vergleich Diuretika vs. Angiotensin-II-Antagonisten										
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.										
Vergleich Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer										
UKPDS-39, 1998 Atenolol/ Captopril	k. A. k. A.[k]	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 Reaktio-nen: 1 %/2 %; p = 0,18	Abbruch wegen Kreatinin-anstieg: 0 %/1 %; p = 0,064
AASK, 2002 Metoprolol/ Ramipril	k. A.[l] k. A.	k. A.	k. A.	Ödeme: 51 %/46 %; n. s.[j] Synkope: 6 %/7 %; n. s.[j]	k. A.	Husten: 42 %/55 %; p < 0,05 Kurzatmigkeit: 46 %/43 %; n. s.[j]	Schwindel: 48 %/50 %; n. s.[j] Benommenheit: 48 %/49 %; n. s.[j]	sexuelle Dysfunktion: 25 %/29 %; n. s.[j]	Angio-ödem: 3 %/6 %; p < 0,05	Hyper-kaliämie: < 1 %/1 %; n. s.[j]

(Fortsetzung)

Tabelle 22 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse

Studie	Gesamt und Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis	schwere	therapie-assoziierte	kardio-vaskuläre	abdominale	pulmonale UEs oder UEs der Atemwege	Befinden	sonstige	Allergien	Labor
Vergleich Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten										
ELSA, 2002 Atenolol/ Lacidipin	k. A.[m]	schwer-wiegende Ereignisse[m]: 17 %[n]/ 16 %[n]; n. s.[j]	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	k. A.
Vergleich Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten										
LIFE, 2002 Atenolol/ Losartan	k. A. 18 %/13 %[o]; p < 0,0001	schwer-wiegende Ereignisse 4 %/5 %[o] p = 0,087	11 %/6 % [G][o]; 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 22 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse

Studie	Gesamt und Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis	schwere	therapie-assoziierte	kardio-vaskuläre	abdominale	pulmonale UEs oder UEs der Atemwege	Befinden	sonstige	Allergien	Labor
Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten										
ALLHAT, 2002 Lisinopril/ Amlodipin	k. A. k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	stationär behandelte gastro-intestinale Blutung[e]: 9,6/600 PJ; 8,0/600 PJ; k. A.	k. A.	k. A.	k. A.	Angio-ödeme: 0,4 %/ < 0,1 %	Hypokaliämie[p]
ABCD, 1998 Enalapril/ Nisoldipin	54,9 %/60,4 %[d]; p = 0,225 k. A.	k. A.	k. A.	Abbruch wegen KHK: 14/14; n. s.[j] Abbruch wegen Hypotension: 1/1; n. s.[j] Abbruch wegen unkontrollierter Hypertonie: 8/2; p < 0,05 Abbruch wegen Gefäß-erkrankung: 1/0; n. s.[j] Abbruch wegen Ödeme: 11/20; n. s.[j]	Abbruch wegen gastro-intestinaler Erkrankung: 1/4; n. s.[j]	Abbruch wegen Husten: 13/8; n. s.[j]	Abbruch wegen Verwirrtheit: 0/2; n. s.[j] Abbruch wegen Tinnitus: 2/0; n. s.[j] 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.[j] Abbruch wegen Nephropathie: 8/6; n. s.[j] Abbruch wegen Impotenz: 2/2; n. s.[j] Abbruch wegen Karzinome: 0/2; n. s.[j]	Abbruch wegen Ausschlag: 1/1; n. s.[j]	Abbruch wegen Hyperkaliämie: 0/2; n. s.[j] Abbruch wegen Thrombozyten abnormalität: 2/0; n. s.[j] Abbruch wegen Hyper-glykämie: 0/1; n. s.[j]

(Fortsetzung)

Tabelle 22 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse

Studie	Gesamt und Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis	schwere	therapie-assoziierte	kardio-vaskuläre	abdominale	pulmonale UEs oder UEs der Atemwege	Befinden	sonstige	Allergien	Labor
Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten										
JMIC-B, 2004 ACE-Hemmer[q]/ Nifedipin	k. A.[r] 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.[j]	Abbruch wegen trockenen Hustens: 7 %/0 % p < 0,01	Abbruch wegen Kopf-schmerzen: < 1 %/< 1 %; n. s.[j] Abbruch wegen Mattigkeit: 0 %/< 1 %; n. s.[j]	Abbruch wegen Gesichtserythem, Flush: 0 %/1 %; p < 0,05 Abbruch wegen Gingivahyper-trophie: < 1 %/< 1 %; n. s.[j]	k. A.	k. A.
Vergleich ACE-Hemmer vs. Angiotensin-II-Antagonisten										
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.										

(Fortsetzung)

Tabelle 22 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse

Studie	Gesamt und Abbruch wegen unerwünschtem Ereignis	schwere	therapie-assoziierte	kardio-vaskuläre	abdominale	pulmonale UEs oder UEs der Atemwege	Befinden	sonstige	Allergien	Labor
Vergleich Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten										
VALUE, 2004 Amlodipin/ Valsartan	k. A. 12,9 %/11,9 %	schwer-wiegende 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.[j]	Schwindel/ Hypotonie: 10,6 %/ 12,9 % [U]; n. s.[j]	k. A.	k. A.	Stoffwechsel-störung: 5,9 %/ 5,5 % [U]; n. s.[j]

(Fortsetzung)

Tabelle 22 (Fortsetzung): Unerwünschte Ereignisse

a: Diuretikum war Bendroflumethiazid oder Hydrochlorothiazid, Beta-Blocker war 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 wieweit 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. UE: unerwünschte Ereignisse. VHFA: Vorhofflimmerarrhythmie. 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. Da es sich hierbei um Studien mit einem therapeutischen Blutdruckziel handelt, kann die absolute Blutdrucksenkung nicht allein als Endpunkt betrachtet werden. Die zusätzliche antihypertensive Therapie bzw. der Anteil der Patienten, die den Zielblutdruck erreichen, wird darüber hinaus als ein Maß für die antihypertensive Wirksamkeit in diesen Studien gewertet. Detaillierte Angaben zu diesem Abschnitt finden sich in Tabelle 23 (Blutdruckänderung) und Tabelle 6 (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 des Unterschieds zwischen den Behandlungsgruppen fanden sich nicht. 67 % der Frauen in der Diuretikagruppe der MRC-Studie nahmen nach 5,5 Jahren die ursprünglich zugewiesene Studienmedikation ein. Dies traf demgegenüber nur auf 60 % der Frauen in der Beta-Blocker-Gruppe sowie auf weniger als 60 % der Männer in beiden Gruppen zu. Ob der Unterschied in der Blutdrucksenkung statistisch signifikant war, blieb unbeantwortet.

Auch in der MRC-TMH-Studie wurde der Blutdruck nur für beide Geschlechter getrennt berichtet. Die Differenz der Blutdrucksenkungen zwischen den Behandlungsgruppen betrug maximal 1 mm Hg, Angaben zur statistischen Signifikanz fehlten. 38 % der Patienten in der Diuretikagruppe und 52 % der Patienten in der Beta-Blocker-Gruppe benötigten eine zusätzliche pharmakologische antihypertensive Therapie nach 5 Jahren.

Die Ergebnisse der MRC-Studie und der MRC-TMH-Studie für Männer sind im Sinne einer jeweils gleich starken Blutdrucksenkung in den Vergleichsgruppen konsistent mit den Ergebnissen der HAPPHY-Studie, in die ausschließlich Männer eingeschlossen wurden.

Diuretika vs. ACE-Hemmer

In der ALLHAT-Studie wurden die erreichten Blutdruckwerte jährlich bis zum Studienzeitpunkt 5 Jahre präsentiert. Angaben hierzu fanden sich nur für jene 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 und 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 6 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 4 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 1,6 bis 0,8 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 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 anhand einer Grafik schätzen konnte, bei gleichwertiger Senkung des diastolischen und systolischen Blutdrucks keinen Unterschied zwischen den Gruppen auf.

Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer

Die UKPDS-39-Studie berichtete über den Blutdruck zum Studienende, wobei dieser nur für jene 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 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 der grafischen 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 derer herzfrequenzsenkenden Wirkung nicht zuverlässig blind durchführen lassen.

ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten

In der ALLHAT-Studie wurden Daten für den Vergleich ACE-Hemmer (Lisinopril) vs. Kalziumantagonist (Amlodipin) zwar berichtet [50], die Ergebnisse der Blutdruckänderung für die beiden Vergleichsgruppen wurden jedoch ohne Berechnungen zur statistischen Signifikanz dargestellt.

Im Laufe der 5-jährigen Beobachtungszeit wurde in der Kalziumantagonistengruppe der systolische Blutdruck um 1 mm Hg und der diastolische Blutdruck um 0,6 mm Hg stärker als in der ACE-Hemmer-Gruppe gesenkt (jeweils errechnet). 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 dem Text sowie einer Abbildung 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 % der Patienten in der ACE-Hemmer- vs. 40 % der Kalziumantagonistengruppe zusätzlich ein Diuretikum ($p = 0,02$) und 42 % in der ACE-Hemmer- vs. 38 % der Kalziumantagonistengruppe 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).

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 waren auch der Anteil der Patienten mit der höchsten Dosis Studienmedikation mit zusätzlich einem 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 der des 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 (Gruppenunterschied zu Studienende: systolisch p = 0,088, diastolisch p = 0,213; eigene Berechnung). 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 der Datenlage, Änderung des Blutdrucks

Für den Vergleich Diuretika vs. Beta-Blocker zeigten die Daten keinen statistisch signifikanten Unterschied in der Blutdrucksenkung zwischen den beiden Behandlungsgruppen. Im Vergleich mit den ACE-Hemmern zeigten Diuretika eine zwar geringe, aber statistisch signifikant stärkere blutdrucksenkende Wirkung. Die Ergebnisse des Vergleichs Diuretika vs. Kalziumantagonisten waren heterogen. 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 zu den aufgeführten Wirkstoffgruppenvergleichen nicht möglich ist. Zum Vergleich Diuretikum vs. Angiotensin-II-Antagonisten liegt keine Untersuchung vor.

Im Vergleich Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer fanden sich in den Studien entgegengesetzte Ergebnisse, während im Vergleich mit Kalziumantagonisten eine nicht unterschiedliche blutdrucksenkende Wirkung erzielt wurde. Die Unterschiede waren jeweils nur gering ausgeprägt. Beim Vergleich mit den Angiotensin-II-Antagonisten ließ sich weder eine verbesserte Blutdrucksenkung noch ein spezifischer blutdruckunabhängiger Vorteil für den Angiotensin-II-Antagonisten ableiten.

In den Studien, in denen ein ACE-Hemmer mit einem Kalziumantagonisten verglichen wurde, kann für den Kalziumantagonisten eine stärkere Blutdrucksenkung angenommen werden. Eine vergleichende Untersuchung der Effekte von ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Antagonisten liegt für diese Nutzenbewertung nicht vor.

In beiden vorliegenden Studien, in denen die antihypertensiven Effekte von Kalziumantagonisten im Vergleich zu jenen von Angiotensin-II-Antagonisten berichtet wurden, fand sich eine stärkere Blutdrucksenkung in der Gruppe der Patienten, die mit einem Kalziumantagonisten therapiert wurden.

Tabelle 23: Blutdruckänderung

Studie	Vergleich	SBD[a]/DBD[a] am Beginn (mm Hg)	SBD[a]/DBD[a] am Studienende (mm Hg)[b]	BD-Änderung Beginn bis Ende	
				SBD (mm Hg)	DBD (mm Hg)
Vergleich Diuretika vs. Beta-Blocker					
HAPPHY, 1987	p-Wert			n. s.	n. s.
	Diuretika[c]	166 (19)/107(7)	140[d]/89[d]	-26[e]	-18[e]
	Beta-Blocker[c]	166 (19)/107(7)	140[d]/88[d]	-26[e]	-19[e]
MRC, 1985	p-Wert			k. A.	k. A.
	Bendroflumethiazid[f,d]	158/165/98/99	134/135/85/83[g, h]	-24/-30	-13/-16
	Propranolol[f,d]	158/165/98/99	136/141/86/85[g, h]	-22/-24	-12/-14
MRC-TMH, 1992	p-Wert		k. A.	k. A.	k. A.
	Amilorid + Hydrochlorothiazid[f,d]	183/186/92/90	150/152/78/77[g, h]	-33[e]/-34[e]	-14[e]/-13[e]
	Atenolol[f,d]	183/186/91/91	151/152/77/77[g, h]	-32[e]/-34[e]	-14[e]/-14[e]
Vergleich Diuretika vs. ACE-Hemmer					
ALLHAT, 2002	p-Wert		< 0,001[j]/0,94	k. A.	k. A.
	Chlorthalidon	146 (16)/84 (10)	134 (15)/75 (10)[k]	-12[e]	-9[e]
	Lisinopril	146 (16)/84 (10)	136 (18)/75 (11)[k]	-10[e]	-9[e]
Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten					
ALLHAT, 2002	p-Wert		0,03[j]/< 0,001[l]	k. A.	k. A.
	Chlorthalidon	146 (16)/84 (10)	134 (15)/75 (10)[k]	-12[e]	-9[e]
	Amlodipin	146 (16)/84 (10)	135 (15)/75 (10)[k]	-12[e]	-9[e]
VHAS, 1997	p-Wert			n. s.[n]	n. s.[n]
	Chlorthalidon	169 (11)/102 (5)	140[d, m]/85[d, m]	-29	-17
	Verapamil	169 (10)/102 (5)	141[d, m]/85[d, m]	-28	-17
SHELL, 2003	p-Wert			k. A.	k. A.
	Chlorthalidon	178 (10)/87 (6)	142/79[o]	-37	-8
	Lacidipin	178 (10)/87 (6)	143/80[o]	-38	-8
MIDAS, 1996	p-Wert			-	-
	Hydrochlorothiazid	149 (16)/96 (5)	k. A.[p]	k. A.[p]	k. A.[p]
	Isradipin	151 (17)/97 (5)	k. A.[p]	k. A.[p]	k. A.[p]
INSIGHT, 2000	p-Wert			k. A.	k. A.
	Co-Amilozide[q]	173/99[r,d]	138/82[g]	-35[g]	-17[g]
	Nifedipin	173/99[r,d]	138/82[g]	-35[g]	-17[g]
Vergleich Diuretika vs. Angiotensin-II-Antagonisten					
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.					
Vergleich Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer					
UKPDS-39, 1998	p-Wert			n. s.	0,02
	Atenolol	159 (19)/93 (10)	143 (14)/81 (7)[s]	-16[e]	-12[e]
	Captopril	159 (20)/94 (10)	144 (14)/83 (8)[s]	-15[e]	-11[e]
AASK, 2002	p-Wert			k. A.	k. A.
	Metoprolol	150 (24)/95 (14)	135 (13)/81 (9)	-15	-14
	Ramipril	151 (23)/96 (15)	135 (14)/82 (9)	-16	-14

(Fortsetzung)

Tabelle 23 (Fortsetzung): Blutdruckänderung

Studie	Vergleich	SBD[a]/DBD[a] am Beginn (mm Hg)	SBD[a]/DBD[a] am Studienende (mm Hg)[b]	BD-Änderung Beginn bis Ende	
				SBD (mm Hg)	DBD (mm Hg)
Vergleich Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten					
ELSA, 2002	p-Wert			k. A.[u]	k. A.[u]
	Atenolol	163 (13)/101 (5)[t]	142[m]/86[m]	-22	-16
	Lacidipin	164 (12)/101 (5)[t]	142[m]/86[m]	-22	-16
Vergleich Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten					
LIFE, 2002	p-Wert			0,017	0,37
	Atenolol	175 (14)/98 (9)	145 (16)/81 (10)	-29 (19)	-17 (10)
	Losartan	174 (14)/98 (9)	144 (16)/81 (10)	-30 (19)	-17 (10)
Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten					
ALLHAT, 2002	p-Wert		k. A.	k. A.	k. A.
	Lisinopril	146 (16)/84 (10)	136 (18)/75 (11)[k]	-10[e]	-9[e]
	Amlodipin	146 (16)/84 (10)	135 (15)/75 (10)[k]	-12[e]	-9[e]
ABCD, 1998	p-Wert			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-Wert			< 0,01	< 0,01
	ACE-Hemmer[v]	145 (20)/82 (12)	138/79	-7	-4
	Nifedipin	147 (19)/82 (11)	136/77	-11	-5
Vergleich ACE-Hemmer vs. Angiotensin-II-Antagonisten					
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.					
Vergleich Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten					
VALUE, 2004	p-Wert			< 0,001	< 0,001
	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-Wert			k. A.	k. A.
	Nitrendipin	152 (18)/87 (10)	136[w] (16)/80[w](9)	-16[e]	-7[e]
	Eprosartan	151 (19)/87 (11)	138[w] (17)/81[w](9)	-13[e]	-6[e]

a: Angabe in mm Hg als Mittelwert und Standardabweichung (gerundet), sofern nicht anders angegeben.
b: Ist gleich Ende der Beobachtungszeit (letzte Visite), soweit nicht anders angegeben.
c: Diuretikum war Bendroflumethiazid oder Hydrochlorothiazid, Beta-Blocker war 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 anhand der Angaben in der Grafik.
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).

(Fortsetzung)

Tabelle 23 (Fortsetzung): Blutdruckänderung

l: Statistisch signifikant zugunsten von Amlodipin.

m: Errechnet aus den Angaben zu Beginn und zur Differenz.

n: Keine p-Wert-Angabe, jedoch Beschreibung im Text, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vorhanden war.

o: Der letzte unter Einnahme des Studienmedikaments erhobene Blutdruck.

p: Konkrete Angaben zum Blutdruck im Studienverlauf finden sich nur noch zum Zeitpunkt 6 Monate.

q: Kombination aus Hydrochlorothiazid und Amilorid.

r: Werte nur für Gesamtpopulation angegeben. Visuell ist kein Gruppenunterschied in der Abbildung erkennbar.

s: Blutdruckwerte am Studienende wurden nur für jene Kohorte gerechnet, von der Daten für die Studiendauer von 9 Jahren vorhanden waren.

t: Blutdruckangaben nur für 1012 Atenololpatienten sowie nur für 1023 Lacidipinpatienten berichtet.

u: Im Text wurde vermerkt, dass eine „equally“ Senkung in beiden Gruppen erfolgte.

v: Enalapril, Imidapril, Lisinopril.

w: Es gibt unterschiedliche Angaben zu den Blutdruckwerten am Ende der Studie zwischen dem Ergebnisteil (S. 1220) der Publikation [70] 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.

BD: Blutdruck. DBD: diastolischer Blutdruck. k. A.: keine Angaben. n. s.: nicht signifikant. SBD: systolischer Blutdruck.

5.4 Sensitivitätsanalysen

Von den geplanten Sensitivitätsanalysen war, wie in Abschnitt 4.4.4 beschrieben, lediglich für einzelne Wirkstoffgruppenvergleiche eine Gegenüberstellung der Ergebnisse hinsichtlich der biometrischen Qualitätsbewertung möglich. Tabelle 24 liefert eine Übersicht über die Bewertung der Studien- und Publikationsqualität, kategorisiert in Studien mit groben bzw. leichten oder keinen Mängeln, für die einzelnen Vergleiche.

Tabelle 24: Studien- und Publikationsqualität der eingeschlossenen Studien

	Diuretika	**Beta-Blocker**	**ACE-Hemmer**	**Kalzium-antagonisten**
Beta-Blocker	HAPPHY MRC MRC-TMH			
ACE-Hemmer	**ALLHAT**	**AASK** UKPDS-39		
Kalzium-antagonisten	**ALLHAT** **INSIGHT** **MIDAS** SHELL VHAS	**ELSA**	**ABCD** **ALLHAT** JMIC-B	
AT-II-Antagonisten	-	**LIFE**	-	**MOSES** **VALUE**

fette Schrift: Studien mit keinen oder leichten Mängeln in der Studien- und Publikationsqualität
normale Schrift: Studien mit groben Mängeln in der Studien- und Publikationsqualität

Allen 3 Studien für den Vergleich der Diuretika mit den Beta-Blockern wurden grobe Mängel attestiert. Die beiden Studien, die einen Kalziumantagonisten mit einem Angiotensin-II-Antagonisten verglichen, hatten jeweils nur leichte Mängel. Für beide Vergleiche, wie auch für die Vergleiche mit nur einer Studie, war somit ein möglicher Einfluss der biometrischen Qualität auf die Ergebnisse nicht evaluierbar. Auch wenn für den Vergleich Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer jeweils eine Studie mit groben bzw. höchstens leichten Mängeln vorlag, wurde im vorliegenden Bericht auf Sensitivitätsanalysen hinsichtlich der biometrischen Qualität verzichtet, da beide Studien völlig verschiedene Populationen eingeschlossen hatten und damit ein möglicher Einfluss biometrischer Aspekte auf die Effekte nicht valide ableitbar war (siehe auch diesbezügliche Anmerkungen im folgenden Abschnitt 5.5 „Subgruppenanalysen“).

Für den Vergleich der Kalziumantagonisten mit den Diuretika und den ACE-Hemmern wurden die Ergebnisse bei gemeinsamer Betrachtung aller Studien denen bei Nichtberücksichtigung der Studien mit groben Mängeln gegenübergestellt. In Anhang H „Sensitivitätsanalysen zur Studien- und Publikationsqualität“ finden sich die Meta-Analysen für den Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten, beschränkt auf die Studien mit höchstens leichten Mängeln (ALLHAT, INSIGHT, MIDAS), sowie für den Vergleich ACE-

Hemmer vs. Kalziumantagonisten, beschränkt auf die ABCD- und ALLHAT-Studie (Abbildung 55 bis Abbildung 62). Verglichen mit den Resultaten für alle Studien im Ergebnisteil war für keinen Wirkstoffgruppenvergleich und Endpunkt eine nennenswerte Abweichung zu den Resultaten unter alleiniger Berücksichtigung der Studien mit höchstens leichten Mängeln erkennbar.

Insgesamt lieferte die Sensitivitätsanalyse hinsichtlich der biometrischen Qualitätsbewertung keine Hinweise auf eine mögliche Verzerrung oder mögliche Ursache für heterogene Ergebnisse.

5.5 Subgruppenanalysen

Für einige Studien wurden Subgruppenanalysen für verschiedene subgruppenbildende Merkmale publiziert. So fanden sich für die ALLHAT-Studie Ergebnisse nach Geschlecht, Alter, Vorhandensein eines Diabetes mellitus und Ethnie getrennt. Für die INSIGHT-, die JMIC-B- und die LIFE-Studie lagen Subgruppenergebnisse für das Merkmal „Vorhandensein eines Diabetes mellitus“ vor, darüber hinaus für die LIFE-Studie auch für das Merkmal „Ethnie“. Für die nicht in diesen Studien enthaltenen Wirkstoffgruppenvergleiche wurde geprüft, ob eigenständige Subgruppenanalysen durch die Einteilung der in diesen Bericht eingeschlossenen Studien hinsichtlich subgruppenbildender Merkmale mit anschließendem Vergleich der Meta-Analysen zu den so kategorisierten Studien möglich waren. Es stellte sich heraus, dass solche eigenständigen Subgruppenanalysen nur in einem Fall sinnvoll waren. Für den Vergleich Diuretika vs. Beta-Blocker fanden sich 2 Studien mit (im Mittel) jüngeren Patienten, deren Ergebnisse denen einer weiteren Studie zu diesem Vergleich mit deutlich älteren Patienten gegenübergestellt werden konnten. Für die übrigen Wirkstoffvergleiche war eine Kategorisierung der Studien aufgrund zu ähnlicher Charakteristika nicht möglich.

Eine Ausnahme bilden die beiden Studien AASK und UKPDS-39 für den Vergleich Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer. In der AASK-Studie wurden ausschließlich Afroamerikaner ohne Diabetes mellitus eingeschlossen. In der UKPDS-39-Studie wurden dagegen vorwiegend Kaukasier und ausschließlich Diabetiker, die darüber hinaus im Mittel auch älter als in der AASK-Studie waren, eingeschlossen. Deshalb war eine Gegenüberstellung der Ergebnisse beider Studien hinsichtlich einzelner Merkmale nicht sinnvoll. Da in beiden Studien völlig verschiedene Patientenkollektive vorlagen, ist der Einfluss einzelner Faktoren auf die Effekte nicht ableitbar.

Im Folgenden wird dargestellt, welche differenzierten Aussagen sich zu einzelnen, zum Teil vorab definierten Subgruppen innerhalb von Einzelstudien aus den relevanten Publikationen ableiten lassen. Es fanden sich Subgruppenanalysen bezüglich Geschlecht, Alter, Diabetes mellitus als Begleiterkrankung sowie ethnische Zugehörigkeit. Zu den anderen im Berichtsplan vorgesehenen Subgruppen standen keine Daten zur Verfügung. Angaben zu Ereignissen und Raten der jeweiligen Subgruppen finden sich in Anhang J (Tabelle 36 bis Tabelle 43).

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 7 „Basisdaten“ entnommen werden kann, weitgehend ausgeglichen (vgl. dazu auch Abschnitt 5.2.1 „Studiendesign und Studienpopulationen“).

Relevante prädefinierte Subgruppenauswertungen nach Geschlecht lagen in 2 Publikationen zur ALLHAT-Studie [8,50] für die in dem vorliegenden Bericht betrachteten Endpunkte „Gesamtmortalität“, „Insult“ und „Herzinsuffizienz“ vor. Tabelle 25 zeigt die Ergebnisse für die Frauen und die Männer. Laut den Publikationen traten für die paarweisen Vergleiche für keinen Endpunkt statistisch signifikante Interaktionen (Angabe in Publikation: $p > 0,05$) zwischen Geschlecht und Behandlung auf. Wie in Tabelle 25 zu sehen, unterscheiden sich die Effekte zwischen Frauen und Männern, abgesehen von den Ergebnissen zu Insulten für den Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, nicht nennenswert. In der Publikation von Leenen [50] liefert der Interaktionstest bez. der Wechselwirkung zwischen Geschlecht und Behandlung für den Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten bei den Insulten einen p-Wert von 0,11. Beschränkt auf die Population der Nichtschwarzen verringert sich dieser p-Wert auf 0,02. Das für Frauen unter Kalziumantagonisten niedrigere Risiko zeigte sich für Männer nicht. Eingeschränkt auf die die Gruppe der Nichtschwarzen ergab sich dasselbe Bild. Das Risiko für die Gruppe der Schwarzen war jedoch für beide Geschlechter unter Kalziumantagonisten niedriger. Diese Ergebnisse liefern somit einen Hinweis darauf, dass das Risiko für Insulte bei Frauen jeder Ethnie (schwarze bez. nichtschwarze Frauen) sowie bei schwarzen Männern unter Kalziumantagonisten niedriger ist als unter ACE-Hemmern.

Für die MRC-Studie [72] (Diuretika vs. Beta-Blocker) lagen nach Geschlecht getrennte Ergebnisse im Rahmen von post hoc durchgeführten Subgruppenanalysen vor. Angaben zu möglichen Interaktionen waren in der Publikation nicht aufgeführt. Die in Tabelle 25 dargestellten relativen Risiken und Konfidenzintervalle wurden anhand der publizierten Zahlen zu den Ereignissen selbst berechnet. Daraus ergaben sich keine Hinweise auf unterschiedliche Effekte zwischen Frauen und Männern.

Tabelle 25: Subgruppenergebnisse für den Faktor „Geschlecht“

		Relatives Risiko [95%-KI]	
Endpunkt	**Vergleich**	**weiblich**	**männlich**
Gesamtmortalität	Diuretika vs. Beta-Blocker	1,05 [0,70; 1,58]	1,12 [0,82; 1,52]
	Diuretika vs. ACE-Hemmer	0,98 [0,88; 1,10]	1,01 [0,93; 1,10]
	Diuretika vs. Kalziumantagonisten	1,04 [0,93; 1,16]	1,05 [0,96; 1,15]
	ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten	1,06 [0,91; 1,24]	1,04 [0,92; 1,18]
Insult	Diuretika vs. Beta-Blocker	0,45 [0,19; 1,09]	0,43 [0,21; 0,87]
	Diuretika vs. ACE-Hemmer	0,82 [0,68; 0,99]	0,91 [0,78; 1,06]
	Diuretika vs. Kalziumantagonisten	1,19 [0,97; 1,45]	1,00 [0,85; 1,18]
	ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten		
	Gesamtgruppe	1,45 [1,17; 1,79]	1,10 [0,92; 1,31]
	Nichtschwarze	1,41 [1,04; 1,90]	0,90 [0,72; 1,13]
	Schwarze	1,48 [1,09; 2,01]	1,52 [1,14; 2,04]
Herzinsuffizienz	Diuretika vs. Beta-Blocker	Nicht berichtet.	
	Diuretika vs. ACE-Hemmer	0,81 [0,70; 0,95]	0,84 [0,74; 0,97]
	Diuretika vs. Kalziumantagonisten	0,75 [0,65; 0,88]	0,71 [0,62; 0,81]
	ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten	0,90 [0,77; 1,06]	0,84 [0,73; 0,96]

5.5.2 Alter

Prädefinierte Subgruppenauswertungen für bestimmte Altersgruppen zu den im Berichtsplan als relevant definierten Zielkriterien lagen nur in der ALLHAT-Studie [8,50] für die Endpunkte „Gesamtmortalität“, „Insult“ und „Herzinsuffizienz“ vor. In Tabelle 26 sind die Ergebnisse der publizierten Subgruppenanalysen zur ALLHAT-Studie, in der die Patienten in die Kategorien „jünger als 65 Jahre“ und „mindestens 65 Jahre alt“ eingeteilt wurden, aufgeführt. Für keinen der 3 paarweisen Vergleiche der ALLHAT-Studie ergab sich für die hier betrachteten Endpunkte eine statistisch signifikante Interaktion (Angabe in Publikation: $p > 0,05$). Darüber hinaus lieferte auch der Vergleich der in Tabelle 26 angegebenen Effekte für die beiden Alterskategorien keine auffälligen Unterschiede. Insgesamt ergab sich für die Vergleiche zwischen Diuretika, ACE-Hemmern und Kalziumantagonisten kein Hinweis auf altersspezifische Effekte.

Für den Vergleich Diuretika vs. Beta-Blocker lagen keine publizierten Subgruppenanalysen hinsichtlich des Alters vor. Mit HAPPHY und MRC standen jedoch 2 Studien mit Patienten, die im Mittel ca. 52 Jahre alt waren, zur Verfügung, die mit der MRC-TMH-Studie, deren Patienten im Mittel 70 Jahre alt waren, verglichen wurden. Die Ergebnisse der HAPPHY- und der MRC-Studie wurden in Abbildungen zusammengefasst (Abbildung 37 und Abbildung 38). Bezogen auf die Insulte lieferten beide Studien sehr heterogene Ergebnisse, sodass der Vergleich mit der MRC-TMH-Studie nicht sinnvoll war. Für die Gesamtmortalität überdeckte das 95%-Konfidenzintervall des Effekts bei den jüngeren Patienten (Meta-Analyse von HAPPHY und MRC) nicht den Effekt bei den älteren Patienten (MRC-TMH) und vice versa. Dies lieferte ein Signal für eine Effektmodifikation durch das Alter. Der Effekt war jedoch für beide Subgruppen nicht statistisch signifikant, sodass der Einfluss des Alters auf die Gesamtmortalität unklar bleibt.

Tabelle 26: Subgruppenergebnisse für den Faktor „Alter“

		Relatives Risiko [95 %-KI]	
Endpunkt	**Vergleich**	**jünger als 65 Jahre**	**mindestens 65 Jahre alt**
Gesamtmortalität	Diuretika vs. Beta-Blocker[a]	1,08 [0,90; 1,30]	0,82 [0,66; 1,01]
	Diuretika vs. ACE-Hemmer	1,08 [0,93; 1,23]	0,97 [0,89; 1,05]
	Diuretika vs. Kalziumantagonisten	1,04 [0,91; 1,20]	1,04 [0,97; 1,14]
	ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten	0,97 [0,79; 1,18]	1,07 [0,96; 1,20]
Insult	Diuretika vs. Beta-Blocker[a]	Unklar aufgrund heterogener Ergebnisse.	0,82 [0,56; 1,20]
	Diuretika vs. ACE-Hemmer	0,83 [0,66; 1,03]	0,88 [0,77; 1,02]
	Diuretika vs. Kalziumantagonisten	1,08 [0,84; 1,37]	1,08 [0,93; 1,23]
	ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten	1,31 [1,01; 1,70]	1,21 [1,03; 1,42]
Herzinsuffizienz	Diuretika vs. Beta-Blocker[a]	Nicht berichtet.	
	Diuretika vs. ACE-Hemmer	0,81 [0,67; 0,99]	0,83 [0,74; 0,94]
	Diuretika vs. Kalziumantagonisten	0,66 [0,55; 0,80]	0,75 [0,67; 0,85]
	ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten	0,81 [0,66; 0,99]	0,89 [0,79; 1,01]

a: Für diesen Vergleich waren keine Subgruppenergebnisse publiziert. Die Ergebnisse resultieren aus dem Vergleich der MRC-TMH-Studie (mittleres Alter: 70 Jahre) mit den beiden Studien HAPPHY und MRC (mittleres Alter: ca. 52 Jahre).

Abbildung 37: Meta-Analyse Diuretika vs. Beta-Blocker, Gesamtmortalität, mittleres Alter in den Studien < 65 Jahre, Modell mit festen Effekten

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

Abbildung 38: Meta-Analyse Diuretika vs. Beta-Blocker, Insult, mittleres Alter in den Studien < 65 Jahre

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

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 MRC-TMH-, 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. In der

ELSA-Studie waren alle Patienten mit Insulinabhängigkeit ausgeschlossen. Die UKPDS-39- und die ABCD-Studie schlossen dagegen ausschließlich Patienten mit Diabetes mellitus ein. Bei den übrigen Studien hatte ein Teil der Patienten einen Diabetes mellitus zu Studienbeginn (Anteil der Diabetiker zwischen 13 und 37 %). Subgruppenanalysen hinsichtlich der in dem vorliegenden Bericht betrachteten Endpunkte fanden sich für die ALLHAT-, die INSIGHT-, die LIFE- und die JMIC-B-Studie.

Diuretika vs. ACE-Hemmer

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 bis 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 ≥ 126 mg/dl am Studienbeginn als Diabetiker gewertet, sodass sich diese Auswertung auf 13 101 Patienten bezieht. In weiterer Folge werden die Ergebnisse für die 12 063 diabetischen Patienten aus der ALLHAT-Publikation 2002 [8] berichtet, weil diese der im Studienprotokoll prädefinierten Subgruppe entsprechen.

Bei der ALLHAT-Studie fand sich für den Vergleich Diuretika vs. ACE-Hemmer für keinen der in dem vorliegenden Bericht betrachteten Endpunkte eine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und dem Vorliegen bzw. dem Nichtvorliegen eines Diabetes mellitus (Angabe in Publikation: $p > 0,05$ in allen Fällen).

Diuretika vs. Kalziumantagonisten

Angaben zur Erfassung des Diabetes mellitus in der ALLHAT-Studie finden sich im Absatz „Diuretika vs. ACE-Hemmer“. Bei der ALLHAT-Studie fand sich für den Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten für keinen der in dem vorliegenden Bericht betrachteten Endpunkte eine statistisch signifikante Interaktion zwischen der Behandlung und dem Vorliegen eines Diabetes mellitus (Angabe in Publikation: $p > 0,05$ in allen Fällen).

Bei der INSIGHT-Studie, die ein Diuretikum mit einem Kalziumantagonisten verglich, wurden die Ergebnisse der prädefinierten diabetesbezogenen Subgruppen in einer eigenen Publikation berichtet [58]. Das Vorliegen eines Typ-1- oder Typ-2-Diabetes war dabei nach den WHO-Kriterien über einen zufällig ermittelten Blutzucker im Kapillarblut > 11,0 mmol/l oder über eine vorhandene blutzuckersenkende Therapie definiert. Es fanden sich in den Publikationen keine Angaben zu möglichen Interaktionen.

Da für den Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten 2 Studien mit Subgruppenergebnissen vorlagen, wurden die Ergebnisse der Studien metaanalytisch zusammengefasst (siehe Abbildung 39 bis Abbildung 42) und in Tabelle 27 verwendet.

Aufgrund heterogener Ergebnisse bleiben die Subgruppenergebnisse für den Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten, bezogen auf die Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz, unklar (siehe Abbildung 39 und Abbildung 43).

Abbildung 39: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Gesamtmortalität, Nichtdiabetiker

DIU: Diuretika, KA: Kalziumantagonisten, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall

Abbildung 40: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Gesamtmortalität, Diabetiker, Modell mit zufälligen Effekten

DIU: Diuretika, KA: Kalziumantagonisten, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall

Nicht-Diabetiker -- Insult
Diuretika versus Kalziumantagonisten
Relatives Risiko (Modell mit festen Effekten -- inverse Varianz)

Studie	Effekt (logarithmiert)	SE	Effekt (feste Effekte - inv. Var.) 95%-KI	Gewichtung %	Effekt 95%-KI
INSIGHT 2000	0.09	0.19		16.96	1.10 [0.75, 1.60]
ALLHAT 2002	0.04	0.09		83.04	1.04 [0.88, 1.24]
Gesamt (95%-KI)				100.00	1.05 [0.90, 1.23]

Heterogenität: Q=0.06, df=1 (p=0.802), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.63 (p=0.531)

Abbildung 41: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Insulte, Nichtdiabetiker, Modell mit festen Effekten

DIU: Diuretika, KA: Kalziumantagonisten, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall

Diabetiker -- Insult
Diuretika versus Kalziumantagonisten
Relatives Risiko (Modell mit festen Effekten -- inverse Varianz)

Studie	Effekt (logarithmiert)	SE	Effekt (feste Effekte - inv. Var.) 95%-KI	Gewichtung %	Effekt 95%-KI
INSIGHT 2000	0.11	0.33		7.42	1.11 [0.58, 2.12]
ALLHAT 2002	0.11	0.09		92.58	1.11 [0.93, 1.33]
Gesamt (95%-KI)				100.00	1.11 [0.93, 1.32]

Heterogenität: Q=0, df=1 (p=0.999), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=1.17 (p=0.240)

Abbildung 42: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Insulte, Diabetiker, Modell mit festen Effekten,

DIU: Diuretika, KA: Kalziumantagonisten, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall

Abbildung 43: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Herzinsuffizienz, Nichtdiabetiker

DIU: Diuretika, KA: Kalziumantagonisten, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall

Abbildung 44: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Herzinsuffizienz, Diabetiker, Modell mit festen Effekten

DIU: Diuretika, KA: Kalziumantagonisten, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall

Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten

In der LIFE-Studie, die einen Beta-Blocker mit einem Angiotensin-II-Antagonisten verglich, wurden Patienten zu Studienbeginn gemäß den Diagnosekriterien der WHO von 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. Es fanden sich in den Publikationen keine Angaben zu möglichen Interaktionen.

Die zur LIFE-Studie berichteten Subgruppenergebnisse für den Vergleich Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten hinsichtlich der Endpunkte „Gesamtmortalität“ und „Herzinsuffizienz“ deuten auf unterschiedliche Effekte bei Diabetikern und Nichtdiabetikern

hin. In beiden Fällen überdecken die Konfidenzintervalle für die Diabetiker jeweils nicht die geschätzten relativen Risiken für die Nichtdiabetiker und vice versa. Vielmehr überdecken sich die Konfidenzintervalle nur marginal. Bei Patienten mit Diabetes mellitus liegt für beide Endpunkte ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten des Angiotensin-II-Antagonisten vor, der sich für die Nichtdiabetiker nicht zeigt. Insgesamt liegt aufgrund der deutlichen Unterschiede ein Hinweis darauf vor, dass Diabetiker hinsichtlich der Endpunkte „Gesamtmortalität“ und „Herzinsuffizienz“ stärker von Angiotensin-II-Antagonisten als von Beta-Blockern profitieren.

ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten

Angaben zur Erfassung des Diabetes mellitus in der ALLHAT-Studie sind im Absatz „Diuretika vs. ACE-Hemmer“ zu finden. Bei der ALLHAT-Studie fand sich für den Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten für keinen der in dem vorliegenden Bericht betrachteten Endpunkte eine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und dem Vorliegen eines Diabetes mellitus (Angabe in Publikation: $p > 0,05$ in allen Fällen).

In der JMIC-B-Studie wurde die diabetische Subgruppe nach den WHO-Kriterien (Diabetes in der Anamnese oder antidiabetische Medikation oder Nüchternblutzucker ≥ 140 mg/dl und HbA1c ≥ 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. Es fanden sich in den Publikationen keine Angaben zu möglichen Interaktionen.

Da für den Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten 2 Studien mit Subgruppenergebnissen vorlagen, wurden die Ergebnisse der Studien metaanalytisch zusammengefasst (siehe Abbildung 45 bis Abbildung 48) und in Tabelle 27 verwendet.

Die Subgruppenergebnisse für den Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten bezogen auf die Gesamtmortalität bleiben unklar, da einerseits die Meta-Analyse gewisse Heterogenität zeigt (siehe Abbildung 46) und andererseits die Ergebnisse der JMIC-B-Studie wesentlich unpräziser sind und in die Meta-Analysen (Abbildung 45 und Abbildung 46) nur mit geringem Gewicht einfließen. Da in der ALLHAT-Studie keine statistisch signifikante Interaktion zwischen Behandlung und Vorliegen eines Diabetes mellitus vorlag, werden die Unterschiede in den Effekten bei der Herzinsuffizienz daher nicht als Hinweis darauf gewertet, dass der Vorteil der ACE-Hemmer nur für Diabetespatienten gilt.

Für den Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten liegt zudem die ABCD-Studie vor, die ausschließlich Patienten mit Diabetes mellitus einschloss. Die Ergebnisse dieser Studie sind in den Hauptergebnisteil in den Abschnitten 5.3.1 und 0 eingeflossen und wurden nicht für den Abschnitt „Subgruppenanalysen“ verwendet. Es liegt daraus hinsichtlich des Auftretens von tödlich und nicht tödlich verlaufenden Myokardinfarkten ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für die ACE-Hemmer im Vergleich mit den Kalziumantagonisten in der speziellen Gruppe von Diabetikern vor.

Nicht-Diabetiker -- Gesamtmortalität
ACE-Hemmer versus Kalziumantagonisten
Relatives Risiko (Modell mit festen Effekten -- inverse Varianz)

Studie	Effekt (logarithmiert)	SE	Effekt (feste Effekte - inv. Var.) 95%-KI	Gewichtung %	Effekt 95%-KI
ALLHAT 2002	0.05	0.06		97.91	1.05 [0.93, 1.20]
JMIC-B 2004	-0.03	0.44		2.09	0.97 [0.41, 2.31]
Gesamt (95%-KI)				100.00	1.05 [0.93, 1.19]

Heterogenität: Q=0.03, df=1 (p=0.854), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=0.77 (p=0.440)

Abbildung 45: Meta-Analyse ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, Gesamtmortalität, Nichtdiabetiker, Modell mit festen Effekten

ACE-H: ACE-Hemmer, KA: Kalziumantagonisten, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall

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

Studie	Effekt (logarithmiert)	SE	Effekt (zufällige Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	Effekt 95%-KI
ALLHAT 2002	0.06	0.08		84.46	1.06 [0.91, 1.23]
JMIC-B 2004	1.06	0.83		15.54	2.88 [0.57, 14.64]
Gesamt (95%-KI)				100.00	1.24 [0.61, 2.51]

Heterogenität: Q=1.43, df=1 (p=0.232), I²=29.9%
Gesamteffekt: Z Score=0.6 (p=0.551), tau²=0.148

Abbildung 46: Meta-Analyse ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, Gesamtmortalität, Diabetiker, Modell mit zufälligen Effekten

ACE-H: ACE-Hemmer, KA: Kalziumantagonisten, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall

Abbildung 47: Meta-Analyse ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, Herzinsuffizienz, Nichtdiabetiker, Modell mit festen Effekten

ACE-H: ACE-Hemmer, KA: Kalziumantagonisten, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall

Abbildung 48: Meta-Analyse ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, Herzinsuffizienz, Diabetiker, Modell mit festen Effekten

ACE-H: ACE-Hemmer, KA: Kalziumantagonisten, SE: Standardfehler, KI: Konfidenzintervall

Zusammenfassung

Es liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Angiotensin-II-Antagonisten im Vergleich mit Beta-Blockern bezüglich der Gesamtmortalität und der Herzinsuffizienz bei Patienten mit Diabetes mellitus vor. Weitere subgruppenspezifische Unterschiede ließen sich für die in Tabelle 27 aufgeführten Vergleiche und Endpunkte nicht erkennen bzw. blieben aufgrund von Heterogenität unklar. Für den Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten liegt zudem die ABCD-Studie vor, die ausschließlich Patienten mit Diabetes mellitus einschloss. Die Ergebnisse dieser Studie sind in den Hauptergebnisteil in den Abschnitten 5.3.1 und 5.3.2 eingeflossen und wurden nicht für den Abschnitt „Subgruppenanalysen“ verwendet. Es liegt

daraus hinsichtlich des Auftretens von tödlich und nicht tödlich verlaufenden Myokardinfarkten ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für die ACE-Hemmer im Vergleich mit den Kalziumantagonisten in der speziellen Gruppe von Diabetikern vor.

Tabelle 27: Subgruppenergebnisse für den Faktor „Diabetes mellitus“

		Relatives Risiko [95 %-KI]	
Endpunkt	**Vergleich**	**Patienten ohne DM**	**Patienten mit DM**
Gesamtmortalität	Diuretika vs. ACE-Hemmer	1,00 [0,92; 1,10]	0,98 [0,88; 1,10]
	Diuretika vs. Kalziumantagonisten	qualitative Heterogenität	1,10 [0,90; 1,34]
	Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten	1,03 [0,89; 1,20][a]	1,59 [1,19; 2,13][a]
	ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten[b]	1,05 [0,93; 1,20]	1,06 [0,91; 1,23]
Myokardinfarkt	Diuretika vs. ACE-Hemmer	Nicht berichtet.	
	Diuretika vs. Kalziumantagonisten	Nicht berichtet.	
	Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten	0,89 [0,71; 1,11]	1,17 [0,79; 1,75]
	ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten	0,73 [0,31; 1,71]	1,15 [0,29; 4,53]
Insult	Diuretika vs. ACE-Hemmer	0,81 [0,69; 0,95]	0,93 [0,78; 1,11]
	Diuretika vs. Kalziumantagonisten	1,05 [0,90; 1,23]	1,11 [0,93; 1,32]
	Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten	1,36 [1,13; 1,64]	1,23 [0,87; 1,74]
	ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten	1,28 [1,07; 1,53]	1,19 [0,97; 1,47]
Herzinsuffizienz	Diuretika vs. ACE-Hemmer	0,83 [0,72; 0,96]	0,82 [0,70; 0,95]
	Diuretika vs. Kalziumantagonisten[c]	0,75 [0,66; 0,86]	0,70 [0,61; 0,81]
	Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten	0,88 [0,68; 1,14][a]	1,65 [1,09; 2,52][a]
	ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten	0,90 [0,78; 1,05]	0,85 [0,73; 0,98]

a: Eigene Berechnung anhand der in der Publikation von Lindholm et al. [66] präsentierten Daten (Tabelle 3 der Publikation).

b: Beschränkung auf die Ergebnisse der ALLHAT-Studie, da die Ergebnisse der JMIC-B-Studie wesentlich unpräziser sind und in die Meta-Analysen (Abbildung 45 und Abbildung 46) nur mit geringem Gewicht einfließen.

c: Beschränkung auf die Ergebnisse der ALLHAT-Studie, da die Ergebnisse der INSIGHT-Studie wesentlich unpräziser sind und in die Meta-Analysen (Abbildung 43 und Abbildung 44) nur mit geringem Gewicht einfließen.

DM: Diabetes mellitus.

5.5.4 Ethnische Zugehörigkeit

Angaben zur Ethnie fanden sich in einem Großteil der eingeschlossenen Studien. In 5 Studien wurde darauf nicht eingegangen, wobei 1 in Japan (JMIC-B) und 4 Studien in Europa (VHAS, SHELL, MOSES, MRC-TMH) durchgeführt wurden. Die AASK-Studie schloss ausschließlich schwarze Patienten 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 4). Eine prädefinierte Subgruppenauswertung für die ethnische Zugehörigkeit der Patienten wurde in 2 Studien präsentiert.

In der ALLHAT-Studie erfolgte eine prädefinierte Subgruppenauswertung getrennt für die Gruppe der Schwarzen („Blacks“) und Nichtschwarzen („Non-Blacks“), zu denen auch Asiaten und amerikanische Ureinwohner („Native Americans“) und Patienten mit anderer Zugehörigkeit gezählt wurden. In der Hauptpublikation [8] sowie 2 weiteren Publikationen [53] [50] wurden Ergebnisse zu allen in dem vorliegenden Bericht betrachteten Endpunkten, mit der Ausnahme „Myokardinfarkt“, für die Subgruppen berichtet.

In der LIFE-Studie [62] erfolgte eine prädefinierte Subgruppenauswertung getrennt für die Gruppe der Schwarzen („Blacks“) und Nichtschwarzen („Non-Blacks“), zu denen auch Asiaten, Lateinamerikaner und Patienten mit anderer ethnischer Zugehörigkeit gezählt wurden. Insgesamt war der Anteil an schwarzen Patienten mit 6 % gering. Aus dieser Publikation ließen sich Ergebnisse zu den in dem vorliegenden Bericht relevanten Endpunkten „Myokardinfarkt“ und „Insult“ extrahieren. Die Ergebnisse für die Gruppe der Schwarzen und Nichtschwarzen sind in Tabelle 28 aufgeführt.

Diuretika vs. ACE-Hemmer

Für den Vergleich Diuretika vs. ACE-Hemmer ergab sich aus den Daten der ALLHAT-Studie eine statistisch signifikante Interaktion zwischen den Faktoren Behandlung und Ethnie hinsichtlich des Auftretens von Insulten ($p = 0,01$). Während die Gruppe der Schwarzen ein um etwa 30 % statistisch signifikant reduziertes Risiko für einen Insult unter Diuretika hatte, war für die Gruppe der Nichtschwarzen überhaupt kein Unterschied zwischen den beiden Behandlungsformen auszumachen. Aufgrund dieser präspezifizierten Subgruppenauswertung mit statistisch signifikanter Interaktion ist nachgewiesen, dass der für die Gesamtgruppe bestehende statistisch signifikante Vorteil zugunsten der Diuretika (siehe Abschnitt 5.3.2.2) alleine auf den Effekt der schwarzen Patienten in der Gesamtgruppe zurückzuführen ist. Bei den übrigen Endpunkten bestand keine statistisch signifikante Interaktion ($p > 0,05$).

Diuretika vs. Kalziumantagonisten

Laut den Publikationen der ALLHAT-Studie traten für diesen Vergleich für keinen Endpunkt statistisch signifikante Interaktionen (Angabe in Publikation: $p > 0,05$) zwischen den Faktoren „Ethnie“ und „Behandlung“ auf. Wie in Tabelle 25 zu sehen, unterscheiden sich die Effekte zwischen der Gruppe der Schwarzen und Nichtschwarzen nicht nennenswert.

Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten

Die für die LIFE-Studie vorliegenden Subgruppenanalysen bezüglich der Endpunkte „Myokardinfarkt“ und „Insult“ zeigten ebenfalls einen Einfluss der ethnischen Zugehörigkeit auf die Effekte für den Vergleich Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten. Interaktionstests wurden für die beiden Endpunkte nicht separat berichtet. In der Publikation findet sich lediglich der p-Wert ($p = 0,057$) für die Interaktion zwischen Ethnie und Behandlung, bezogen auf den primären kombinierten Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, Insult und Myokardinfarkt. Wie in Tabelle 28 hinsichtlich der Insulte zu sehen, profitiert die Gruppe der Schwarzen statistisch signifikant stärker von Beta-Blockern, wohingegen bei der Gruppe der Nichtschwarzen der Effekt statistisch signifikant zugunsten der Angiotensin-II-Antagonisten ausfällt. Bezogen auf Myokardinfarkte unterscheiden sich die relativen Risiken zwischen den ethnischen Gruppen zwar deutlich, allerdings überlappen sich das Konfidenzintervall für die Gruppe der Schwarzen und das geschätzte relative Risiko für die Gruppe der Nichtschwarzen, sodass hier das Ergebnis unklar bleibt.

ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten

Auch beim Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten lieferte die ALLHAT-Studie eine statistisch signifikante Interaktion ($p = 0,025$) bei Betrachtung der Insulte. Die Gruppe der Schwarzen hat ein um etwa 50 % statistisch signifikant erhöhtes Risiko unter ACE-Hemmern, das bei der Gruppe der Nichtschwarzen mit lediglich 7 % kaum erkennbar ist. Zu weiteren geschlechtsspezifischen Aspekten siehe Abschnitt 5.5.1 „Geschlecht“. Aus den Daten lässt sich der Hinweis ableiten, dass Kalziumantagonisten im Vergleich zu ACE-Hemmern bei der Gruppe der Schwarzen das Insultrisiko verringern. Möglicherweise ist die in der Meta-Analyse für die Gesamtgruppen der ALLHAT- und ABCD-Studie (siehe Abbildung 20) beobachtete Heterogenität zumindest in Teilen auf diesen Einfluss der ethnischen Zugehörigkeit zurückzuführen. In der ABCD-Studie, in der der Schätzer auf der Seite der ACE-Hemmer lag, waren lediglich 14 % der Patienten Afrikaner. Bei den übrigen Endpunkten bestand keine statistisch signifikante Interaktion ($p > 0,05$).

Zusammenfassung

Für die Gruppe der Nichtschwarzen liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen bezüglich der Insulte durch Angiotensin-II-Antagonisten im Vergleich mit den Beta-Blockern vor. Für den Vergleich Diuretika vs. ACE-Hemmer liegt bezüglich der Insulte ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Diuretika bei der Gruppe der Schwarzen vor. Aufgrund des deutlichen Unterschieds in den Effekten zwischen den ethnischen Gruppen liegt für den Vergleich Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten ein Hinweis darauf vor, dass die Gruppe der Schwarzen hinsichtlich des Auftretens von Insulten einen Zusatznutzen durch Beta-Blocker hat. Ebenso liegt bei dem Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten für Insulte ein Hinweis auf einen Zusatznutzen der Kalziumantagonisten bei der Gruppe der Schwarzen vor.

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 Patienten in Bezug auf einzelne, jedoch klinisch relevante Endpunkte sowohl im Vergleich zu Diuretika als auch im Vergleich zu Beta-Blockern unterlegen waren.

Tabelle 28: Subgruppenergebnisse für den Faktor „ethnische Herkunft“

		Relatives Risiko [95 %-KI]	
Endpunkt	**Vergleich**	**Nichtschwarze**	**Schwarze**
Gesamtmortalität	Diuretika vs. ACE-Hemmer	1,03 [0,94; 1,12]	0,94 [0,85; 1,05]
	Diuretika vs. Kalziumantagonisten	1,06 [0,97; 1,15]	1,03 [0,92; 1,15]
	Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten	Nicht berichtet.	
	ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten	1,02 [0,93; 1,12]	1,08 [0,97; 1,21]
Myokardinfarkt	Diuretika vs. ACE-Hemmer	Nicht berichtet.	
	Diuretika vs. Kalziumantagonisten	Nicht berichtet.	
	Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten	0,97 [0,79; 1,18]	0,48 [0,18; 1,27]
	ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten	Nicht berichtet.	
Insult	Diuretika vs. ACE-Hemmer	1,00 [0,85; 1,18]	0,71 [0,60; 0,85]
	Diuretika vs. Kalziumantagonisten	1,08 [0,91; 1,27]	1,08 [0,88; 1,32]
	Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten	1,43 [1,20; 1,71]	0,46 [0,23; 0,93]
	ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten	1,07 [0,89; 1,28]	1,51 [1,22; 1,86]
Herzinsuffizienz	Diuretika vs. ACE-Hemmer	0,87 [0,77; 0,99]	0,76 [0,63; 0,90]
	Diuretika vs. Kalziumantagonisten	0,75 [0,66; 0,85]	0,68 [0,57; 0,81]
	Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten	Nicht berichtet.	
	ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten	0,85 [0,75; 0,97]	0,89 [0,75; 1,06]

5.6 Zusammenfassung

5.6.1 Ergebnis der Recherche und Studienpool

Mittels ausführlicher Recherche in bibliografischen Datenbanken und Literaturverzeichnissen von relevanten Übersichtsartikeln und HTA-Berichten wurden 48 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:

- 3 Studien zum Vergleich Diuretika vs. Beta-Blocker
- 1 Studie zum Vergleich Diuretika vs. ACE-Hemmer
- 5 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 Studienzum 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. Da die Nutzenbewertung jedoch auf Basis von Wirkstoffgruppen und nicht auf der Ebene von 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.

5.6.2 Design und Qualität der relevanten Studien

Alle Studien wurden randomisiert und parallel durchgeführt. 9 dieser 16 Studien hatten ein doppelblindes Design, wobei die VHAS-Studie nur in den ersten 6 Monaten (Studiendauer 2 Jahre) doppelblind durchgeführt wurde. 5 Studien wurden mit einem offenen Design und einer verblindeten Endpunktauswertung durchgeführt. In 2 Studien waren die Patienten und die Endpunkterhebung verblindet, nicht jedoch das Studienpersonal. Die Studiendauer betrug zwischen 2 und ca. 8 Jahren. Die Zahl der in die Studien eingeschlossenen Teilnehmer betrug zwischen 470 und 33 357 Patienten. In einem Großteil der Studien wurden primäre Zielkriterien genannt. Diese waren in 6 Studien 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. In der UKPDS-39 wurde sowohl die Zeit bis zum Auftreten des ersten diabetesbezogenen Ereignisses, der diabetesbezogene Tod als auch die Gesamtmortalität als primärer Endpunkt genannt. Nur in 2 Studien fanden sich keine klaren Angaben zu primären Zielkriterien. 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 als weiteres Zielkriterium angegeben 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-mellitus), in der AASK-Studie (ausschließlich afroamerikanische Population mit eingeschränkter Nierenfunktion), in der MIDAS- und ELSA-Studie (Intima-media-Dicke der Arteria carotis beim 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 hatten 11 Studien zusätzlich zur Hypertonie mindestens einen zusätzlichen kardiovaskulären Risikofaktor als Einschlusskriterium.

Alle in die Studien eingeschlossenen Probanden erhielten als antihypertensive Basismedikation eine Monotherapie mit 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. Dieses Kriterium wurde im Prinzip von allen eingeschlossenen Studien erfüllt. Lediglich bei der MRC-TMH-Studie war nicht sicher auszuschließen, dass das Eskalationsschema in beiden Gruppen im ersten Schritt unterschiedlich war. Für die Beta-Blocker-Gruppe war als erster Eskalationsschritt eine Dosiserhöhung vorgesehen. Bei den Diuretika war eine Dosiserhöhung im ersten Schritt unwahrscheinlich, aber anhand der Angaben in der Publikation nicht sicher auszuschließen.

Die Bewertung ergab für 2 Studien „keine erkennbaren Mängel“, in 7 Fällen „leichte Mängel“ und für 7 Studien „grobe Mängel“. Ohne grobe Mängel – bezogen auf die Wirkstoffgruppen – waren dabei: 3 von 8 Studien mit einem Diuretikum, 3 von 7 Studien mit einem Beta-Blocker, 3 von 5 Studien mit einem ACE-Hemmer, 6 von 10 Studien mit einem Kalziumantagonisten und 3 von 3 Studien mit einem AT-II-Antagonisten.

5.6.3 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
    b. Gesamtrate der Insulte
    c. Gesamtrate der Herzinsuffizienz

Diese Zusammenfassung beschränkt sich auf die in den Studien regelmäßig berichteten patientenrelevanten Therapieziele, die fazitrelevant sind. Weitere Endpunkte, die nur vereinzelt in Publikationen vorkommen, sind aus Gründen der Übersichtlichkeit hier zunächst nicht berücksichtigt. Tabelle 29 bietet eine Übersicht zu Hypertoniefolgekomplikationen sowie zum Überschreiten der Blutzuckerdiagnosegrenze für Diabetes mellitus und zur Blutdrucksenkung.

5.6.3.1 Diuretika vs. andere antihypertensive Wirkstoffgruppen der ersten Wahl

Vergleichsstudien mit Diuretika liegen für 3 von 4 möglichen Wirkstoffgruppenvergleichen vor (Abbildung 49).

Im Vergleich Diuretika *vs. Beta-Blocker* wurden 3 Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Für keines der Therapieziele gibt es einen Hinweis auf oder Beleg für einen Zusatznutzen von Diuretika im Vergleich mit den Beta-Blockern (kein Unterschied, auftretende Heterogenität).

Zum Vergleich Diuretika *vs. ACE-Hemmer* fanden sich Ergebnisse nur in der ALLHAT-Studie. Es liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Diuretika bezüglich der Herzinsuffizienz vor. Darüber hinaus liegt gegenüber ACE-Hemmern ein Hinweis auf einen Zusatznutzen der Diuretika hinsichtlich des Insultrisikos bei der Gruppe der Schwarzen vor; bei der Gruppe der Nichtschwarzen zeigt sich dieser Hinweis nicht. Für keines der weiteren Therapieziele gibt es einen Hinweis auf oder Beleg für einen Zusatznutzen von Diuretika im Vergleich mit den ACE-Hemmern (kein Unterschied, fehlende Daten).

Zum Vergleich Diuretika *vs. Kalziumantagonisten* konnten insgesamt 5 Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Diese belegten den Zusatznutzen der Diuretika hinsichtlich des Auftretens einer Herzinsuffizienz. Für keines der weiteren Therapieziele gibt es einen Hinweis auf oder Beleg für einen Zusatznutzen von Diuretika im Vergleich mit den Kalziumantagonisten (kein Unterschied, auftretende Heterogenität).

Vergleichsstudien zu Diuretika *vs. Angiotensin-II-Antagonisten* fehlten.

a: Ergebnis nur für Männer

b: Dieser Effekt gilt vornehmlich für die Gruppe der Schwarzen.

KI: Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko

Abbildung 49: Zusammenfassende Darstellung aller vergleichenden Studien Diuretika vs. andere Antihypertensiva der ersten Wahl (inkl. Meta-Analysen oder Präsentation der Einzelstudien)

5.6.3.2 Beta-Blocker vs. andere antihypertensive Wirkstoffgruppen der ersten Wahl

Vergleichsstudien mit Beta-Blockern liegen für alle 4 möglichen Wirkstoffgruppenvergleiche vor (Abbildung 50).

Im Vergleich Beta-Blocker vs. *Diuretika* wurden 3 Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Für keines der Therapieziele gibt es einen Hinweis auf oder Beleg für einen Zusatznutzen von Beta-Blockern im Vergleich mit den Diuretika (kein Unterschied, auftretende Heterogenität).

Obwohl zum Vergleich von Beta-Blockern mit *ACE-Hemmern* 2 Studien vorliegen, ist die Datenlage unbefriedigend. In der UKPDS-39-Studie wurden ausschließlich Typ-2-Diabetiker und in der AASK-Studie nur afroamerikanische Patienten mit hypertensiver Nephropathie untersucht. Eine allgemeine Aussage bezüglich eventueller unterschiedlicher Effekte ist daher nur eingeschränkt möglich. Im Vergleich mit ACE-Hemmern gibt es einen Hinweis darauf, dass bei der Gruppe der Schwarzen die Lebensqualität unter ACE-Hemmer-Behandlung höher ist; für die Gruppe der Nichtschwarzen liegen zu dieser Zielgröße keine ausreichenden Daten vor. Für keines der weiteren Therapieziele gibt es einen Hinweis auf oder Beleg für einen Zusatznutzen von Beta-Blockern im Vergleich mit den ACE-Hemmern (kein Unterschied, auftretende Heterogenität).

Nur 1 Studie fand sich zum Vergleich Beta-Blocker *vs. Kalziumantagonisten* und für keines der berichteten Therapieziele gibt es einen Hinweis auf oder Beleg für einen Zusatznutzen von Beta-Blockern oder Kalziumantagonisten (kein Unterschied, fehlende Daten).

Im Vergleich mit *Angiotensin-II-Antagonisten* gibt es einen Hinweis darauf, dass die Angiotensin-II-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus einen Zusatznutzen gegenüber Beta-Blockern hinsichtlich der Zielgrößen „Mortalität“ und „Herzinsuffizienz“ haben; für Patienten ohne Diabetes mellitus gibt es solche Hinweise nicht. Für die Gruppe der Schwarzen liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Beta-Blockern gegenüber Angiotensin-II-Antagonisten bezüglich der Gesamtrate der Insulte vor; für die Gruppe der Nichtschwarzen gibt es demgegenüber einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der Angiotensin-II-Antagonisten hinsichtlich der Insultrate.

a: Ergebnis nur für Männer.

b: Im Vergleich mit Angiotensin-II-Antagonisten gibt es einen Hinweis darauf, dass die Angiotensin-II-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus einen Zusatznutzen gegenüber Beta-Blockern hinsichtlich der Herzinsuffizienz haben; für Patienten ohne Diabetes mellitus gibt es solch einen Hinweis nicht.

c: Für die Gruppe der Schwarzen liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Beta-Blockern gegenüber Angiotensin-II-Antagonisten bezüglich der Gesamtrate der Insulte vor; für die Gruppe der Nichtschwarzen gibt es demgegenüber einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der Angiotensin-II-Antagonisten hinsichtlich der Insultrate.

KI: Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko

Abbildung 50: Zusammenfassende Darstellung aller vergleichenden Studien Beta-Blocker vs. andere Antihypertensiva der ersten Wahl (inkl. Meta-Analysen oder Präsentation der Einzelstudien)

5.6.3.3 ACE-Hemmer vs. andere antihypertensive Wirkstoffgruppen der ersten Wahl

Vergleichsstudien mit ACE-Hemmern liegen für 3 von 4 möglichen Wirkstoffgruppen-vergleichen vor (Abbildung 51).

Zum Vergleich ACE-Hemmer vs. *Diuretika* fanden sich Ergebnisse nur in der ALLHAT-Studie. Es liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Diuretika bezüglich der Herzinsuffizienz vor. Darüber hinaus liegt gegenüber ACE-Hemmern ein Hinweis auf einen Zusatznutzen der Diuretika hinsichtlich des Insultrisikos bei der Gruppe der Schwarzen vor; bei der Gruppe der Nichtschwarzen zeigt sich dieser Hinweis nicht. Für keines der weiteren Therapieziele gibt es einen Hinweis auf oder Beleg für einen Zusatznutzen von Diuretika im Vergleich mit den ACE-Hemmern (kein Unterschied, fehlende Daten).

Obwohl zum Vergleich von ACE-Hemmern mit *Beta-Blockern* 2 Studien vorliegen, ist die Datenlage unbefriedigend. In der UKPDS-39-Studie wurden ausschließlich Typ-2-Diabetiker und in der AASK-Studie nur afroamerikanische Patienten mit hypertensiver Nephropathie untersucht. Eine allgemeine Aussage bezüglich eventueller unterschiedlicher Effekte ist daher nur eingeschränkt möglich. Im Vergleich mit Beta-Blockern gibt es einen Hinweis darauf, dass bei der Gruppe der Schwarzen die Lebensqualität unter ACE-Hemmer-Behandlung höher ist; für die Gruppe der Nichtschwarzen liegen zu dieser Zielgröße keine ausreichenden Daten vor. Für keines der weiteren Therapieziele gibt es einen Hinweis auf oder Beleg für einen Zusatznutzen von ACE-Hemmern im Vergleich mit den Beta-Blockern (kein Unterschied, auftretende Heterogenität).

3 Studien konnten für den Vergleich ACE-Hemmer *vs. Kalziumantagonisten* in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Im Vergleich mit Kalziumantagonisten gibt es einen Beleg für einen Zusatznutzen der ACE-Hemmer hinsichtlich des Risikos für eine Herzinsuffizienz. Bezüglich des Insultrisikos gibt es demgegenüber einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der Kalziumantagonisten bei Frauen jeder Ethnie (Gruppe der Schwarzen bzw. Gruppe der Nichtschwarzen) sowie schwarzen Männern. Bei Patienten mit Diabetes mellitus gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der ACE-Hemmer hinsichtlich des Herzinfarktrisikos. Für keines der weiteren Therapieziele gibt es einen Hinweis auf oder Beleg für einen Zusatznutzen von ACE-Hemmern im Vergleich mit den Kalziumantagonisten (kein Unterschied).

Vergleichsstudien zu ACE-Hemmern *vs. Angiotensin-II-Antagonisten* fehlten.

a: Dieser Effekt gilt vornehmlich für die Gruppe der Schwarzen.

b: Es liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für die ACE-Hemmer im Vergleich mit den Kalziumantagonisten in der speziellen Gruppe von Diabetikern vor.

c: Im Vergleich mit ACE-Hemmern gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der Kalziumantagonisten bei Frauen jeder Ethnie (schwarze bzw. nichtschwarze Frauen) sowie bei schwarzen Männern.

KI: Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko

Abbildung 51: Zusammenfassende Darstellung aller vergleichenden Studien ACE-Hemmer vs. andere Antihypertensiva der ersten Wahl (inkl. Meta-Analysen oder Präsentation der Einzelstudien)

5.6.3.4 Kalziumantagonisten vs. andere antihypertensive Wirkstoffgruppen der ersten Wahl

Vergleichsstudien mit Kalziumantagonisten liegen für alle 4 möglichen Wirkstoffgruppenvergleiche vor (Abbildung 52).

Zum Vergleich Kalziumantagonisten vs. *Diuretika* konnten insgesamt 5 Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Diese belegten den Zusatznutzen der Diuretika hinsichtlich des Auftretens einer Herzinsuffizienz. Für keines der weiteren Therapieziele gibt es einen Hinweis auf oder Beleg für einen Zusatznutzen von Kalziumantagonisten im Vergleich mit den Diuretika (kein Unterschied, auftretende Heterogenität).

Nur 1 Studie fand sich zum Vergleich Kalziumantagonisten vs. *Beta-Blocker* und für keines der berichteten Therapieziele gibt es einen Hinweis auf oder Beleg für einen Zusatznutzen von Beta-Blockern oder Kalziumantagonisten (kein Unterschied, fehlende Daten).

3 Studien konnten für den Vergleich Kalziumantagonisten vs. *ACE-Hemmer* in die Nutzenbewertung eingeschlossen werden. Im Vergleich mit ACE-Hemmern gibt es einen Beleg für einen Zusatznutzen der ACE-Hemmer hinsichtlich des Risikos für eine Herzinsuffizienz. Bezüglich des Insultrisikos gibt es demgegenüber einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der Kalziumantagonisten bei Frauen jeder Ethnie (Gruppe der Schwarzen bzw. Gruppe der Nichtschwarzen) sowie schwarzen Männern. Bei Patienten mit Diabetes mellitus gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der ACE-Hemmer hinsichtlich des Herzinfarktrisikos. Für keines der weiteren Therapieziele gibt es einen Hinweis auf oder Beleg für einen Zusatznutzen von Kalziumantagonisten im Vergleich mit den ACE-Hemmern (kein Unterschied).

Zum Vergleich Kalziumantagonisten *vs. Angiotensin-II-Antagonisten* wurden 2 Studien eingeschlossen. Es liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen der Kalziumantagonisten bezüglich der Gesamtrate der Myokardinfarkte vor. Demgegenüber liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen der Angiotensin-II-Antagonisten bez. der Gesamtrate der Herzinsuffizienz vor. Für keines der weiteren Therapieziele gibt es einen Hinweis auf oder Beleg für einen Zusatznutzen von Kalziumantagonisten im Vergleich mit den Angiotensin-II-Antagonisten (kein Unterschied, auftretende Heterogenität).

a: Es liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für die ACE-Hemmer im Vergleich mit den Kalziumantagonisten in der speziellen Gruppe von Diabetikern vor.

b: Im Vergleich mit ACE-Hemmern gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der Kalziumantagonisten bei Frauen jeder Ethnie (schwarze bzw. nichtschwarze Frauen) sowie bei schwarzen Männern.

KI: Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko

Abbildung 52: Zusammenfassende Darstellung aller vergleichenden Studien Kalziumantagonisten vs. andere Antihypertensiva der ersten Wahl (inkl. Meta-Analysen oder Präsentation der Einzelstudien)

5.6.3.5 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 (Abbildung 53).

Vergleichsstudien zu Angiotensin-II-Antagonisten und *Diuretika* fehlten.

Im Vergleich mit *Beta-Blockern* gibt es einen Hinweis darauf, dass die Angiotensin-II-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus einen Zusatznutzen gegenüber Beta-Blockern hinsichtlich der Zielgrößen „Mortalität“ und „Herzinsuffizienz“ haben; für Patienten ohne Diabetes mellitus gibt es solche Hinweise nicht. Für die Gruppe der Schwarzen liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Beta-Blockern gegenüber Angiotensin-II-Antagonisten bezüglich der Gesamtrate der Insulte vor; für die Gruppe der Nichtschwarzen gibt es demgegenüber einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der Angiotensin-II-Antagonisten hinsichtlich der Insultrate.

Vergleichsstudien zu Angiotensin-II-Antagonisten und *ACE-Hemmern* fehlten.

Zum Vergleich Angiotensin-II-Antagonisten vs. *Kalziumantagonisten* wurden 2 Studien in die Nutzenbewertung eingeschlossen. Es liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen der Kalziumantagonisten bezüglich der Gesamtrate der Myokardinfarkte vor. Demgegenüber liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen der Angiotensin-II-Antagonisten bez. der Gesamtrate der Herzinsuffizienz vor. Für keines der weiteren Therapieziele gibt es einen Hinweis auf oder Beleg für einen Zusatznutzen von Kalziumantagonisten im Vergleich mit den Angiotensin-II-Antagonisten (kein Unterschied, auftretende Heterogenität).

a: Im Vergleich mit Beta-Blockern gibt es einen Hinweis darauf, dass die Angiotensin-II-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus einen Zusatznutzen gegenüber Beta-Blockern hinsichtlich der Gesamtmortalität und Herzinsuffizienz haben; für Patienten ohne Diabetes mellitus gibt es solch einen Hinweis nicht.

b: Für die Gruppe der Schwarzen liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Beta-Blockern gegenüber Angiotensin-II-Antagonisten bezüglich der Gesamtrate der Insulte vor; für die Gruppe der Nichtschwarzen gibt es demgegenüber einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der Angiotensin-II-Antagonisten hinsichtlich der Insultrate.

KI: Konfidenzintervall, RR: relatives Risiko

Abbildung 53: Zusammenfassende Darstellung aller vergleichenden Studien Angiotensin-II-Antagonisten vs. andere Antihypertensiva der ersten Wahl (inkl. Meta-Analysen oder Präsentation der Einzelstudien)

5.6.4 Weitere patientenrelevante Therapieziele

Terminale Niereninsuffizienz

Zu dem Therapieziel „terminale Niereninsuffizienz“ fanden sich Angaben in 4 der in die Nutzenbewertung eingeschlossenen Studien, in 4 weiteren Studien standen nur Angaben zu den Surrogatparametern „Änderung der GFR“ und „Änderung des Serumkreatinins“ zur Verfügung. Aus den vorhandenen Daten ließ sich kein Hinweis für eine Überlegenheit einer der Wirkstoffgruppen hinsichtlich des Auftretens einer terminalen Niereninsuffizienz ableiten. Die gegenläufigen Ergebnisse für die terminale Niereninsuffizienz und die GFR in den Wirkstoffgruppenvergleichen der ALLHAT-Studie stellen einen Hinweis darauf dar, dass die GFR als Surrogatparameter nicht valide ist.

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.

Lebensqualität

Ergebnisse zur Änderung der Lebensqualität unter antihypertensiver medikamentöser Therapie liegen nur zu dem Substanzvergleich ACE-Hemmer vs. Beta-Blocker vor. Die AASK-Studie fand eine statistisch signifikant bessere Erhaltung von Teilbereichen der Lebensqualität für die Therapie mit dem ACE-Hemmer Ramipril gegenüber Metoprolol bei afroamerikanischen Patienten. Die gefundenen Unterschiede waren in der Studie gering und klinisch von untergeordneter Bedeutung. Zusätzlich scheint die Übertragung der Ergebnisse der AASK-Studie auf die europäische Bevölkerung fraglich.

Daten zu Aktivitäten des täglichen Lebens wurden in der MOSES-Studie erhoben. Die Ergebnisse waren zwischen Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten beinahe identisch.

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.

Sonstige unerwünschte Ereignisse - Diabetesmanifestation

Hinsichtlich der Diabetesinzidenz zeigen die Daten einen Hinweis auf einen positiven Effekt der Kalziumantagonisten gegenüber den Diuretika, der Angiotensin-II-Antagonisten gegenüber den Beta-Blockern und den Kalziumantagonisten sowie bei der Gruppe der Schwarzen der ACE-Hemmer gegenüber Beta-Blockern. Ein Zusatznutzen oder Schaden kann aus diesen Ergebnissen, zumal es sich lediglich um Änderungen der Laborwerte handelt,

jedoch nicht abgeleitet werden. Darüber hinaus scheint auch bei den Patienten, die im Studienverlauf unter Diuretikatherapie einen Diabetes mellitus, wie in den Studien definiert, entwickelten, kein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines schwerwiegenden patientenrelevanten Endpunktes vorhanden zu sein. Für Beta-Blocker fehlen diesbezügliche Daten.

Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen

In der Zusammenschau der in diesem Bericht dargestellten Ergebnisse zeigte sich generell eine mangelhafte Datenlage hinsichtlich der Gesamtzahl unerwünschter Ereignisse, schwerer unerwünschter sowie therapieassoziierter Ereignisse. Bei der Gegenüberstellung von Nutzen oder Schaden der untersuchten Wirkstoffgruppen waren größtenteils lediglich bereits bekannte Nebenwirkungen zusammenfassbar. Insgesamt berichteten nur 7 Studien über Therapieabbrüche aufgrund unerwünschter Ereignisse, wobei nur 2 Studien ein signifikantes Ergebnis erbrachten. Dies waren die LIFE Studie, bei der in der Beta-Blocker-Gruppe im Vergleich zur Angiotensin-II-Antagonisten-Gruppe die Abbruchrate statistisch signifikant höher war, und die JMIC-B Studie, bei der ein statistisch signifikant höherer Anteil in der ACE-Hemmer-Gruppe im Vergleich zur Kalziumantagonistengruppe die Therapie abgebrochen hatte. Ein generell überlegenes Nebenwirkungsprofil lässt sich in der Gesamtschau für keine der untersuchten Wirkstoffsubstanzgruppen daraus ableiten. Überwiegend handelte es sich um reversible unerwünschte Arzneimittelnebenwirkungen.

5.6.5 Subgruppenanalysen

Relevante prädefinierte Untergruppenauswertungen für das *Geschlecht* lagen nur in der ALLHAT-Studie vor. Die Ergebnisse liefern einen Hinweis darauf, dass das Risiko für Insulte bei Frauen jeder Ethnie (Schwarze bzw. Nichtschwarze) und bei schwarzen Männern unter Kalziumantagonisten niedriger ist als unter ACE-Hemmern.

Auch für bestimmte *Altersgruppen* lagen prädefinierte Subgruppenauswertungen nur für die ALLHAT-Studie vor. Insgesamt ergab sich für die Vergleiche zwischen Diuretika, ACE-Hemmern und Kalziumantagonisten kein Hinweis auf altersspezifische Effekte bei den Endpunkten „Gesamtmortalität“, „Insult“ und „Herzinsuffizienz“. Für den Vergleich Diuretika vs. Beta-Blocker lagen keine publizierten Subgruppenanalysen hinsichtlich des Alters vor. Es standen jedoch 2 Studien (HAPPHY, MRC) mit Patienten, die im Mittel 52 Jahre alt waren, zur Verfügung, die mit der MRC-TMH-Studie, deren Patienten im Mittel 70 Jahre alt waren, verglichen werden konnten. Beim Vergleich Diuretika vs. Beta-Blocker bleibt der Einfluss des Alters auf die Gesamtmortalität unklar.

Beinahe die Hälfte aller bewerteten Studien schloss Patienten mit *Diabetes mellitus* von der Teilnahme teilweise oder ganz aus. In der MRC-, der MRC-TMH-, 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. In der ELSA-Studie waren alle Patienten mit Insulinabhängigkeit ausgeschlossen. Die UKPDS-39- und die ABCD-Studie schlossen dagegen ausschließlich Patienten mit Diabetes mellitus ein. Bei den übrigen Studien hatte ein Teil der Patienten einen Diabetes mellitus zu Studienbeginn (Anteil der Diabetiker zwischen 13 und 37 %). Subgruppenanalysen hinsichtlich der in dem vorliegenden Bericht betrachteten Endpunkte fanden sich für die ALLHAT-, die INSIGHT-, die LIFE- und die JMIC-B-Studie. Es liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Angiotensin-II-Antagonisten im Vergleich mit Beta-Blockern bezüglich der Gesamtmortalität und der Herzinsuffizienz bei Patienten mit Diabetes mellitus vor. Weitere subgruppenspezifische Unterschiede ließen sich für die in Tabelle 27 aufgeführten Vergleiche und Endpunkte nicht erkennen bzw. blieben aufgrund von Heterogenität unklar. Für den Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten liegt zudem die ABCD-Studie vor, die ausschließlich Patienten mit Diabetes mellitus einschloss. Die Ergebnisse dieser Studie sind in den Hauptergebnisteil in den Abschnitten 5.3.1 und 0 eingeflossen und wurden nicht für den Abschnitt „Subgruppenanalysen“ verwendet. Es liegt daraus hinsichtlich des Auftretens von tödlich und nicht tödlich verlaufenden Myokardinfarkten ein Hinweis auf einen Zusatznutzen für die ACE-Hemmer im Vergleich mit den Kalziumantagonisten in der speziellen Gruppe von Diabetikern vor.

Eine prädefinierte Subgruppenauswertung für die *ethnische Zugehörigkeit* der Patienten wurde nur in der ALLHAT- und der LIFE-Studie durchgeführt. Für die Gruppe der Nichtschwarzen liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen bezüglich der Insulte durch Angiotensin-II-Antagonisten im Vergleich mit den Beta-Blockern vor. Für den Vergleich Diuretika vs. ACE-Hemmer liegt bezüglich der Insulte ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Diuretika bei der Gruppe der Schwarzen vor. Aufgrund des deutlichen Unterschieds in den Effekten zwischen den ethnischen Gruppen liegt für den Vergleich Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten ein Hinweis darauf vor, dass die Gruppe der Schwarzen hinsichtlich des Auftretens von Insulten einen Zusatznutzen durch Beta-Blocker hat. Ebenso liegt bei dem Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten für Insulte ein Hinweis auf einen Zusatznutzen der Kalziumantagonisten bei der Gruppe der Schwarzen vor.

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 Patienten in Bezug auf einzelne, jedoch klinisch relevante Endpunkte sowohl im Vergleich zu Diuretika als auch im Vergleich zu Beta-Blockern unterlegen waren.

Tabelle 29: Übersichtstabelle zu Hypertoniefolgekomplikationen sowie zum Überschreiten der Blutzuckerdiagnosegrenze für Diabetes mellitus und zur Blutdrucksenkung

Wirkstoffgruppen-vergleich (Anzahl der Studien)		**Gesamt-mortalität**	**Myokard-infarkt**	**Insult**	**Herzin-suffizienz**	**terminale Niereninsuffizienz**	**Diabetesinzidenz[a]**	**Blut-druck (SBD)**
Diuretika	Beta-Blocker (3)	~ (3)	~ (2)	~ (3)	↔*[a] (1)	—	—	↔ (3)
	ACE-Hemmer (1)	↔ (1)	—	↑*[c] (1)	↑ (1)	↔ (1)	~ (1)	↑ (1)
	Kalziumantagonisten (5)	↔ (5)	↔ (4)	↔ (5)	↑↑ (5)	↔ (1)	↓ (2)	~ (5)
	Angiotensin-II-Antagonisten (0)	—	—	—	—	—	—	—
Beta-Blocker	Diuretika (3)	~ (3)	~ (2)	~ (3)	↔[a] (1)	—	—	↔ (3)
	ACE-Hemmer (2)	~ (2)	↔ (1)	↔ (2)	↔ (2)	↔ (2)	↓[c] (1)	~ (2)
	Kalziumantagonisten (1)	↔ (1)	↔ (1)	↔ (1)	—	—	↔ (1)	↔ (1)
	Angiotensin-II-Antagonisten (1)	↓*[b] (1)	↔ (1)	↑*[c], ↓*[d] (1)	↓*[b] (1)	—	↓ (1)	↔ (1)
ACE-Hemmer	Diuretika (1)	↔ (1)	—	↓*[c] (1)	↓ (1)	↔ (1)	~ (1)	↓ (1)
	Beta-Blocker (2)	~ (2)	↔ (1)	↔ (2)	↔ (2)	↔ (2)	↑[c] (1)	~ (2)
	Kalziumantagonisten (3)	↔ (3)	↑*[b] (1)	↓*[e], ↓*[f] (1)	↑↑ (3)	↔ (1)	~ (1)	↓ (3)
	Angiotensin-II-Antagonisten (0)	—	—	—	—	—	—	—
Kalziumantagonisten	Diuretika (5)	↔ (5)	↔ (4)	↔ (5)	↓↓ (5)	↔ (1)	↑ (2)	~ (5)
	Beta-Blocker (1)	↔ (1)	↔ (1)	↔ (1)	—	—	↔ (1)	↔ (1)
	ACE-Hemmer (3)	↔ (3)	↓*[b] (1)	↑*[e], ↑*[f], (1)	↓↓ (3)	↔ (1)	~ (1)	↑ (3)
	Angiotensin-II-Antagonisten (2)	↔ (2)	↑ (1)	~ (2)	↓ (2)	0 (1)	↓ (1)	↑ (2)

(Fortsetzung)

Tabelle 29 (Fortsetzung): Übersichtstabelle zu Hypertoniefolgekomplikationen sowie zum Überschreiten der Blutzuckerdiagnosegrenze für Diabetes mellitus und zur Blutdrucksenkung

Wirkstoffgruppenvergleich (Anzahl der Studien)		**Gesamt-mortalität**	**Myokard-infarkt**	**Insult**	**Herzin-suffizienz**	**terminale Niereninsuffizienz**	**Diabetesinzidenz[a]**	**Blutdruck (SBD)**
Angiotensin-II-Antagonisten	Diuretika (0)	—	—	—	—	—	—	—
	Beta-Blocker (1)	↑[*b] (1)	↔ (1)	↓[*c],↑[*d] (1)	↑[*b] (1)	—	↑ (1)	↔ (1)
	ACE-Hemmer (0)	—	—	—	—	—	—	—
	Kalziumantagonisten (2)	↔ (2)	↓ (1)	~ (2)	↑ (2)	0 (1)	↑ (1)	↓ (2)

a	Die Spalte zur Diabetesinzidenz bezieht sich auf die Angaben, wie sie in den Studien aufgrund von Blutzuckermessungen berichtet wurden. In den Studien wurden lediglich Laborwertänderungen berichtet, nicht jedoch z. B. die Behandlungsbedürftigkeit aufgrund von neu auftretendem Diabetes mellitus.
↑↑ bzw. ↓↓	Beleg für einen Unterschied zugunsten bzw. zuungunsten der zuerst genannten Gruppe.
↑ bzw. ↓	Hinweis auf einen Unterschied zugunsten bzw. zuungunsten der zuerst genannten Gruppe. Bei der Blutdruckänderung geben die Pfeile die Richtung des blutdrucksenkenden Effekts an.
0	Keine beobachteten Ereignisse.
—	Keine direkten Vergleiche.
↔	Kein Beleg für einen Zusatznutzen.
~	Bedeutsame unklare Heterogenität ($I^2 > 50$ % oder p-Wert für Heterogenitätstest < 0,2) bzw. für den Endpunkt „Diabtesinzidenz“ stark eingeschränkte Validität der Ergebnisse.
↑* bzw. ↓*	Hinweis auf einen Unterschied für eine spezielle Population. *a: Männer. *b: Patienten mit Typ-2-Diabetes-mellitus. *c: Gruppe der Schwarzen. *d: Gruppe der Nichtschwarzen. *e: Frauen jeder Ethnie (Gruppe der Schwarzen bzw. Gruppe der Nichtschwarzen). *f: Schwarze Männer.
(n)	Die Zahl in Klammern zeigt die Anzahl der Studien, die für den jeweiligen Endpunkt berücksichtigt wurden, an.

6 Diskussion und Würdigung der Stellungnahmen zum Vorbericht (2.0)

6.1 Nähere Erläuterung der in der Nutzenbewertung definierten Ein- und Ausschlusskriterien

Studien, in denen in der Kontrollgruppe eine Scheinbehandlung (Placebo) durchgeführt wurde, wurden aus der vorliegenden Nutzenbewertung ausgeschlossen. Der Grund dafür ist, dass der Nutzen der Blutdrucksenkung im Vergleich zu Placebo sicher nachgewiesen ist und nicht infrage gestellt wird. Placebokontrollierte Studien weisen 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 mit Placebo gut belegt ist, ist für die praktische klinische Entscheidung nicht relevant, ob antihypertensive Wirkstoffe im Vergleich mit Placebo einen Nutzen, sondern ob sie im Vergleich mit aktiven antihypertensiven Substanzen einen Zusatznutzen aufweisen; also ob sie besser, schlechter oder gleich gut sind wie andere Antihypertensiva bezüglich der Verhinderung typischer Bluthochdruckschäden wie kardiovaskulärer Komplikationen.

In die vorliegende Nutzenbewertung wurden hinsichtlich patientenrelevanter Therapieziele nur Studien eingeschlossen, die mindestens 500 Patienten pro Behandlungsgruppe für mindestens 1 Jahr Laufzeit oder eine Mindestbeobachtungszeit von 1000 Patientenjahren pro Studienarm vorwiesen. Es ist nicht wahrscheinlich, dass in kürzeren oder kleineren Studien ausreichend viele Hypertonie-Folgekomplikationsereignisse beobachtet werden können, um Unterschiede zwischen den Gruppen zu erfassen. Die Annahme von 1000 Patientenjahren pro Studienarm entspricht auch den gewählten Einschlusskriterien der Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration [82].

Wie bereits im Kapitel „Hintergrund" dargestellt, haben prospektive randomisierte Vergleichsstudien wiederholt gezeigt, dass trotz weitgehend vergleichbarer Blutdrucksenkung antihypertensive Wirkstoffe verschiedene Effekte auf die Morbidität und Mortalität haben können. Ein Beispiel ist die ALLHAT-Studie [83]. 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 der vorliegenden 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 als direkte Korrelation mit dem Auftreten kardiovaskulärer Endpunkte in Verbindung gebracht. So wurden von Staessen et al. [84] in einer Meta-Regressionsanalyse die erreichten Blutdruckänderungen mit den Odds Ratios schwerwiegender Ereignisse korreliert. Nach den Aussagen der Autoren ließ sich der Großteil der kardiovaskulären Ereignisse mit der

erreichten systolischen Blutdruckreduktion erklären. Weitere Aussagen zur antihypertensiven Potenz der Medikamente und den in Beziehung stehenden schwerwiegenden Ereignissen trifft die Veröffentlichung der Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration [82]. Bis auf die Herzinsuffizienz standen jedes kardiovaskuläre Ereignis und die Gesamtmortalität in direkter Relation mit 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 für die Erreichung der Blutdruckzielwerte erforderlichen antihypertensiven Kombinationstherapie für die einzelnen Wirkstoffsubstanzen nur bedingt ableiten, obwohl der Anteil der Patienten mit alleiniger Monotherapie (Tabelle 6 „Antihypertensive Behandlung") relativ hoch war. Um anhand der Fragestellung dieses Berichts überhaupt Aussagen zur blutdrucksenkenden Therapie mit einem Antihypertensivum der ersten Wahl treffen zu können, musste im Falle einer Kombinationsbehandlung, bestehend aus der Prüfintervention und weiteren antihypertensiven Medikamenten, im Sinne einer Eskalationstherapie, diese zusätzliche medikamentöse blutdrucksenkende Therapie auch Bestandteil der Vergleichsbehandlung sein. Diese Einschränkung war notwendig, um sich nicht auf Aussagen zu unterschiedlichen Kombinationstherapien zu beschränken. Dies wurde für die ALLHAT-Studie in Stellungnahmen sowohl zum Vorbericht 1.0 als auch wiederum zum Vorbericht 2.0 in Zweifel gezogen. 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 [47], wonach der Anteil der Patienten mit einer zusätzlichen Atenololtherapie in den jeweiligen Behandlungsgruppen mit ca. 30 % vergleichbar hoch war. Des Weiteren wurde in den Stellungnahmen zum Vorbericht 2.0 erneut diskutiert, dass in ALLHAT die gewählten Kombinationspartner für den ACE-Hemmer nicht optimal seien („Verletzung der Fairness des Designs"), weshalb auch das schlechtere Ergebnis in der ACE-Hemmer-Gruppe zum Teil erklärbar sei. Dem ist allerdings entgegenzuhalten, dass zumindest bei isolierter Betrachtung des Blutdrucks bei den Nichtschwarzen in der ALLHAT-Studie sowohl für den systolischen als auch für den diastolischen Blutdruck nach 4 Jahren kein bedeutender Unterschied zwischen den Gruppen vorlag. Allerdings war in der Subgruppe der Schwarzen beim Vergleich Diuretika vs. ACE-Hemmer (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. 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 (siehe Tabelle 30). Daher dürfte der Unterschied in der Blutdrucksenkung zwischen der Diuretika und der ACE-Hemmer-Gruppe in erster Linie durch die bekannt schlechtere Wirkung des RAAS-Systems

bei Schwarzen bedingt gewesen sein und nicht durch eine ungünstigere Wirkstoffkombination (aufgrund des vorgegebenen Eskalationsschemas) in der ACE-Hemmer-Gruppe.

Tabelle 30: Blutdruckwerte in den Subgruppen der ALLHAT-Studie für den Vergleich Schwarze und Nichtschwarze (Diuretika vs. ACE-Hemmer)

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

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.

Im Rahmen der Stellungnahmeverfahren zu den Vorberichten 1.0 und 2.0 und damit auch zum Berichtsplan 1.0 wurde von mehreren Stellungnehmenden gefordert, dass das Einschlusskriterium eines identischen Eskalationsschemas in den zu vergleichenden Interventionsgruppen aufgehoben werden solle, um bestimmte, als besonders bedeutsam angesehene Studien wie zum Beispiel die ANBP2-Studie [33] und die ASCOT-BPLA-Studie [85] in die Nutzenbewertung einschließen zu können. Ein ergänzender Vorschlag aus den Stellungnahmen war, dass das Eskalationsschema anhand der jeweiligen Studienergebnisse analysiert und ggf. auf einen bestimmten Anteil Patienten, die mit dem Vergleichswirkstoff behandelt wurden, festgelegt werden solle, z. B. < 5 % oder 15 bis 20 %. Der Berichtsplan 2.0 wurde deshalb an dieser Stelle erweitert. Studien mit a priori ungleich geplanten Eskalationsschemata der Therapien wurden zwar weiterhin ausgeschlossen, da sie keinen zuverlässigen Vergleich der Effekte der Initialtherapie in den jeweiligen Studienarmen erlauben, jedoch mit folgender Limitation: Diese Einschränkung galt nicht, wenn dies nachweislich auf maximal 5 % der Patienten der ungleich geplanten Gruppe zutraf, da nicht davon auszugehen ist, dass durch diesen Anteil die Ergebnisse der jeweiligen Studie wesentlich beeinflusst werden. Dies hätte zum zusätzlichen Einschluss z. B. der ANBP2-Studie führen können. Aus den zu dieser Studie gehörenden Publikationen ging allerdings nicht hervor, wie hoch dieser Anteil war. Dementsprechend wurde bei den Autoren nachgefragt, wie hoch der Anteil derjenigen Patienten war, die in der ACE-Hemmer-Gruppe ein Diuretikum erhalten hatten. Dieser Anteil betrug laut der Autorenantwort vom 24.01.2008 24 % (745 Patienten). Somit blieb die ANBP2-Studie trotz erweiterter Einschlusskriterien weiterhin ausgeschlossen. Die ASCOT-BPLA-Studie hatte als Ziel, die Kombinationstherapie mit einem Kalziumblocker und einem ACE-Hemmer mit einer Kombinationstherapie mit einem Beta-Blocker und einem Thiaziddiuretikum zu vergleichen. Dementsprechend erhielt die Mehrzahl der Patienten zum Studienende (insgesamt 78 %) eine Kombinationstherapie, die zwischen den Gruppen nicht vergleichbar war. Deshalb wurde auch die ASCOT-BPLA-Studie nicht in die Nutzenbewertung eingeschlossen.

Im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum Berichtsplan 1.0 wurde weiterhin angeregt, Studien mit Überkreuztherapie in der Eskalation zuzulassen, vorausgesetzt, die Überkreuztherapie sei fair erfolgt. Im Berichtsplan 2.0 wurde dieser Empfehlung gefolgt, sodass Studien mit prospektiv geplanter Überkreuzeskalation eingeschlossen werden konnten, sofern mit einer Monotherapie begonnen wurde. Aufgrund dieser Erweiterung der Einschlusskriterien wurde eine zusätzliche Studie, die MRC-TMH-Studie, eingeschlossen, die ein Diuretikum mit einem Beta-Blocker verglich. Somit standen für diesen Vergleich 3 Studien zur Verfügung: die MRC-Studie, die MRC-TMH-Studie, die die jeweiligen Vergleichspartner als Eskalation in der jeweils anderen Gruppe vorgesehen hatte und ein deutlich älteres Patientenkollektiv einschloss, sowie die HAPPHY-Studie, die nur Männer einschloss. Durch die Einbeziehung der MRC-TMH-Studie wies die Meta-Analyse zur Gesamtmortalität nun eine bedeutsame Heterogenität auf. Eine Erklärungsmöglichkeit für die vorhandene Heterogenität der Ergebnisse könnte neben den bereits aufgeführten weiteren Unterschieden zwischen den Studien ein möglicherweise fehlender Klasseneffekt für die Beta-Blocker sein, wobei die vorliegenden Ergebnisse keine klare Evidenz für diesen Sachverhalt beschreiben (MRC: Bendroflumethiazid vs. Propanolol; HAPPHY: Bendroflumethiazid / Hydrochlorothiazid vs. Atenolol / Metoprolol / Propanolol; MRC-TMH: Amilorid + Hydrochlorothiazid vs. Atenolol). Allerdings lagen für den vorliegenden Bericht aus der HAPPHY-Studie keine Angaben dazu vor, wie viele Patienten jeweils 1 der 3 verwendeten Beta-Blocker erhielten. Für die Therapieziele „Myokardinfarkt“ und „Insult“ veränderte sich das Ergebnis der Meta-Analysen durch die Einbeziehung der MRC-TMH-Studie kaum, die bedeutsame Heterogenität blieb weiterhin bestehen. Das Therapieziel „Herzinsuffizienz“ wurde in der MRC-TMH- und der MRC-Studie nicht berichtet.

Eine antihypertensive Therapie der ersten Wahl muss nicht notwendigerweise eine Monotherapie sein, sondern kann durchaus auch eine initiale Kombinationstherapie verschiedener Antihypertensiva beinhalten. Ziel des vorliegenden Berichts war es jedoch, bei der Wahl des primären Antihypertensivums zu prüfen, ob eine Wirkstoffgruppe gegenüber einer anderen Wirkstoffgruppe einen Zusatznutzen aufweist. Aussagen hierzu sind aufgrund des relativ hohen Anteils an monotherapeutischen Behandlungen und eines größtenteils vergleichbaren Anteils an gleichwertigen Kombinationstherapien in den Studien möglich.

6.2 Patientenpopulation

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. Um eine Empfehlung für jüngere Patienten abgeben zu können, schloss das National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE) [17] zusätzlich Surrogatparameterstudien mit dem primären Endpunkt „Blutdruckänderung“ ein. Das NICE bezog sich dabei größtenteils auf die Ergebnisse von Cross-over-Studien, die die blutdrucksenkende Wirkung unterschiedlicher

Antihypertensiva mit der eines Placebos und untereinander verglichen. ACE-Hemmer und Beta-Blocker wurden als die effektivere blutdrucksenkende Maßnahme für jüngere Patienten im Vergleich zu Kalziumantagonisten oder Thiaziddiuretika angesehen. Langzeitstudien, die auf den Nachweis eines Effekts z. B. bez. kardiovaskulärer Ereignisse angelegt waren, wurden jedoch von NICE nicht identifiziert.

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.

Eine Meta-Analyse der Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration [86] verglich die Effekte verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen auf kardiovaskuläre Ereignisse bei jüngeren (unter 65 Jahre) und älteren (65 Jahre und älter) Erwachsenen. Eingeschlossen wurden randomisierte Studien, die mindestens 1000 Patientenjahre für jede Behandlungsgruppe geplant hatten. Es wurden placebokontrollierte und aktivkontrollierte Studien einbezogen. Bei den aktivkontrollierten Studien wurde für den Vergleich Angiotensin-II-Antagonisten mit anderen Wirkstoffgruppen 1 Studie, für den Vergleich ACE-Hemmer vs. Diuretika bzw. Beta-Blocker 6 Studien, für den Vergleich Kalziumantagonisten vs. Diuretika bzw. Beta-Blocker 10 Studien und für den Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten 7 Studien eingeschlossen. Dabei fanden 8 Studien Berücksichtigung, die im vorliegenden Bericht aufgrund unterschiedlicher Eskalationsschemata der jeweiligen Behandlungsgruppen (ANBP2, INVEST), aufgrund der fehlenden Randomisierung in der Kontrollgruppe, in der 2 unterschiedliche Wirkstoffgruppen gegeben wurden (CAPP, CONVINCE, NORDIL, STOP-2), oder aufgrund einer zu geringen Patientenzahl bzw. einer zu geringen Anzahl an Patientenjahren (BENEDICT, NICS-EH) ausgeschlossen wurden. Es zeigte sich keine statistisch auffällige Wechselwirkung zwischen der Altersgruppe und dem Therapieeffekt hinsichtlich des Auftretens von kardiovaskulären Ereignissen bei allen Wirkstoffgruppenvergleichen. Eine Einschränkung der Ergebnisse liegt darin, dass der Unterschied im mittleren Patientenalter zwischen den jüngeren und älteren Teilnehmern mit etwa 15 Jahren nicht besonders groß war. Damit könnten tatsächlich vorhandene Unterschiede zwischen den Altersgruppen nicht aufgedeckt werden. Laut den Autoren ist die eingeschränkte Altersspannweite Ursache dafür, dass keine Effekte der Wirkstoffgruppen für sehr alte Teilnehmer beschrieben werden konnten.

Aus den Subgruppenanalysen im vorliegenden Bericht ergab sich insgesamt für die Vergleiche zwischen Diuretika, ACE-Hemmern und Kalziumantagonisten kein Hinweis auf altersspezifische Effekte. Im Vergleich Diuretika vs. Beta-Blocker blieb der Einfluss des Alters auf die Gesamtmortalität unklar.

In den meisten Studien, deren Ergebnisse in den vorliegenden Bericht eingingen, wurden Patienten mit kürzlich stattgefundenen kardiovaskulären Ereignissen ausgeschlossen. So war beispielsweise ein akuter oder innerhalb der letzten 3 bis 12 Monate stattgefundener Myokardinfarkt vor Studieneinschluss lediglich bei der AASK-Studie und bei der MOSES-Studie kein Ausschlusskriterium. In der MOSES-Studie wurden Patienten nur nach zerebralem Ereignis eingeschlossen. Allerdings wiesen 11 von den 16 eingeschlossenen Studien zusätzlich zur Hypertonie mindestens einen weiteren kardiovaskulären Risikofaktor als Einschlusskriterium auf (ALLHAT, INSIGHT, JMIC-B, ELSA, LIFE, MIDAS, UKPDS-39, ABCD, AASK, MOSES, VALUE). Risikofaktoren kardiovaskulärer Art waren beispielsweise eine eingeschränkte Nierenfunktion (AASK-Studie mit Patienten mit hypertensiver Niereninsuffizienz), eine im Elektrokardiogramm (EKG) dokumentierte linksventrikuläre Hypertrophie (LIFE-Studie) und die koronare Herzkrankheit (JMIC-B-Studie). Besonderheiten für den Studieneinschluss fanden sich auch in der MIDAS- und der ELSA-Studie durch die Berücksichtigung der Intima-media-Dicke der Arteria carotis. Auch in der ALLHAT-, der INSIGHT- und der VALUE-Studie mussten Patienten mindestens einen weiteren kardiovaskulären Risikofaktor neben der essentiellen Hypertonie aufweisen, um eingeschlossen zu werden, wie z. B. Nikotinkonsum oder bestehender Diabetes mellitus. Diabetes mellitus war bei 2 Studien ein Einschlusskriterium (UKPDS-39, ABCD), wobei 8 weitere Studien (ALLHAT, SHELL, INSIGHT, ELSA, LIFE, JMIC-B, VALUE, MOSES) zwischen 12 % und 70 % Diabetiker einschlossen.

Bezüglich der Begleiterkrankungen ließ die Studienlage eine Subgruppenanalyse lediglich für Diabetes mellitus zu. Hier ergab sich ein eingeschränkter Hinweis darauf, dass Diabetiker hinsichtlich der Endpunkte „Gesamtmortalität“ und „Herzinsuffizienz“ stärker von Angiotensin-II-Antagonisten als von Beta-Blockern profitieren. Die Einschränkung resultiert daraus, dass in der zugrunde liegenden Publikation keine statistische Prüfung in Bezug auf das Vorhandensein einer Effektmodifikation durch das Vorliegen eines Diabetes mellitus vorgenommen wurde, sondern diese Frage lediglich im Rahmen des vorliegenden Berichts durch die Betrachtung der Lage der Konfidenzintervalle und der Schätzer grob untersucht werden konnte.

Für das Geschlecht und die ethnische Zugehörigkeit als weitere Patientenmerkmale konnten auf Basis der in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien Subgruppenanalysen vorgenommen werden. Anhand der ALLHAT-Studie kann beim Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten bei Frauen ein niedrigeres Risiko für Insulte unter Kalziumantagonisten konstatiert werden. Es kommt aber als zusätzlicher Effektmodifikator offenbar noch die Ethnie dazu, sodass die Interpretierbarkeit einer möglichen Dreifachwechselwirkung zumindest eingeschränkt scheint. Eine ältere systematische Übersichtsarbeit aus dem Jahr 2004 [87] kam zu der Einschätzung, dass es keine solide Evidenz für einen unterschiedlichen Nutzen der verschiedenen Wirkstoffgruppen bei der Gruppe der Schwarzen hinsichtlich der Reduktion von Mortalität und Morbidität gebe, obschon in diese Arbeit die gleichen direkt vergleichenden Studien eingeschlossen wurden wie im vorliegenden Bericht.

6.3 Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen

In der Literatur wie auch beim Stellungnahmeprozess zum Berichtsplan 1.0 wird und wurde diskutiert, dass es bei der Nutzenbewertung problematisch sein könne, wenn nicht stärker zwischen Wirkstoffen und Wirkstoffgruppen differenziert werde. Gerade bei Wirkstoffgruppen von großer pharmakologischer Heterogenität, wie z. B. bei Diuretika oder Kalziumantagonisten, könne es kritisch sein, wenn die Wirksamkeit von Einzelsubstanzen auf die gesamte pharmakologische Substanzgruppe übertragen werde.

Dennoch wurde für den vorliegenden Bericht ein Klasseneffekt der jeweiligen Wirkstoffe einer Wirkstoffgruppe angenommen, solange aus den vorliegenden Ergebnissen keine klare Evidenz, die dieser Annahme widerspricht, abzuleiten war. Es wurden daher zunächst gemeinsame Analysen für Wirkstoffgruppen durchgeführt.

In allen Studien, die Kalziumantagonisten verglichen, bis auf die VHAS-Studie, die Verapamil untersuchte, wurden dihydropyridinartige (Amlodipin, Isradipin, Lacidipin, Nifedipin, Nisoldipin, Nitrendipin) Kalziumantagonisten eingesetzt. Lediglich bei dem Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten wurden dihydropyridinartige und nicht dihydropyridinartige Kalziumantagonisten in den Meta-Analysen zusammengefasst. Dabei wurden 4 Studien, die dihydropyridinartige Kalziumantagonisten untersuchten, und 1 Studie, die Verapamil untersuchte, miteinander verglichen. Die Ergebnisse der Meta-Analysen wiesen jedoch für keinen der untersuchten Endpunkte eine bedeutsame Heterogenität auf.

In den Studien verwendete Diuretika waren Thiazide (Bendroflumethiazid, Hydrochlorothiazid, Co-Amilozid [eine Kombination aus einem Thiazid und einem kaliumsparenden Diuretikum]) und Thiazidanaloga (Chlorthalidon). Auch für die Studien, die Diuretika verglichen, stellte sich die Situation ähnlich wie bei den Kalziumantagonisten dar. Lediglich bei 1 Vergleich wurden Thiazide und Thiazidanaloga in den Meta-Analysen zusammengefasst. Dies war ebenfalls beim Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten der Fall. Dort wurden in 2 Studien Thiazide und in 3 Studien Thiazidanaloga untersucht. Wie im vorherigen Absatz bei den Kalziumantagonisten dargestellt, wiesen die Ergebnisse der Meta-Analysen auch bei den Diuretika für keinen der untersuchten Endpunkte bedeutsame Heterogenität auf.

Basierend auf den Ergebnissen einer Netzwerk-Meta-Analyse untersuchten Psaty et al. [88] Unterschiede zwischen niedrig dosierten Diuretika im Auftreten von Insult, KHK, Herzinsuffizienz, kardiovaskulärer Erkrankung, kardiovaskulärem Tod und Gesamtmortalität. Dabei bezogen sie insgesamt 5 placebokontrollierte Studien (2 Studien mit Chlorthalidon vs. 3 Studien mit anderen niedrig dosierten Diuretika) ein. Die Ergebnisse zu allen Endpunkten bis auf Herzinsuffizienz, für die keine Daten vorlagen, waren zwischen den Diuretikagruppen nicht unterschiedlich. Anhand dieser indirekten Vergleiche schlussfolgern die Autoren, dass große Unterschiede zwischen Chlorthalidon und anderen Thiaziddiuretika nicht wahrscheinlich sind. In einer anderen Studie [89] zeigten sich bei dem Vergleich zwischen

Chlorthalidon mit Hydrochlorothiazid jedoch signifikante Vorteile zugunsten von Chlorthalidon bezüglich der nächtlichen und der 24-Stunden-Blutdrucksenkung.

Aufgrund der Ergebnisse der vorliegenden Nutzenbewertung schien eine Bewertung innerhalb einer Wirkstoffgruppe, differenziert nach Wirkstoffen, nicht erforderlich. Die eingangs zugrunde gelegte Annahme eines Klasseneffekts der jeweiligen Wirkstoffe einer Wirkstoffgruppe wurde nicht infrage gestellt, da zu einem überwiegenden Teil Klasseneffekte vorlagen bzw. angenommen werden konnten.

6.4 Bedeutung der ALLHAT-Studie

Die in Nordamerika durchgeführte ALLHAT-Studie war mit 33 357 Patienten die größte der eingeschlossenen Studien und brachte eine entsprechende Gewichtung in die Meta-Analysen ein. Eingeschlossen wurden Studienteilnehmer mit essentieller Hypertonie, die über 55 Jahre alt waren und neben der Hypertonie mindestens einen weiteren kardiovaskulären Risikofaktor aufwiesen. Die Behandlungsdauer betrug im Mittel 4,9 Jahre. In der Gesamtschau mit den anderen Studien wurden der Studien- und Publikationsqualität der ALLHAT-Studie keine wesentlichen Mängel zugeschrieben.

Aufgrund ihres Designs konnte die ALLHAT-Studie innerhalb des vorliegenden Berichts für 3 Vergleiche (Diuretika vs. ACE-Hemmer, Diuretika vs. Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten) herangezogen werden. Bedingt durch die Zusammensetzung der Studienpopulation lieferte sie zusätzlich zu den Gesamtergebnissen die Möglichkeit, Subgruppenanalysen im Hinblick auf Geschlecht, Alter, Ethnie und Vorliegen eines Diabetes mellitus durchzuführen.

Ein wesentlicher Kritikpunkt an der ALLHAT-Studie bezieht sich zugleich auf ihre Stärke, die Studiengröße. Bei Studien mit solch einer großen Fallzahl bestehe die Möglichkeit, dass geringe Unterschiede in den Vergleichen allein aufgrund der großen Fallzahl statistisch signifikant würden [87].

Lediglich für den Vergleich Diuretika vs. ACE-Hemmer lag nur die ALLHAT-Studie vor. Für die weiteren 2 (Diuretika vs. Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten) der 3 Vergleiche, für die die ALLHAT-Studie in den vorliegenden Bericht eingeflossen ist, lagen mehr als 2 Studien vor. Für die Therapieziele „Gesamtmortalität“, „Insult“ und „Herzinsuffizienz“ bei dem Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten unterschied sich das Ergebnis in den Sensitivitätsanalysen ohne die ALLHAT-Studie nicht vom Gesamtergebnis. Auch für die Therapieziele „Gesamtmortalität“ und „Insult“ des Vergleichs ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten unterschied sich das Ergebnis in den Sensitivitätsanalysen ohne die ALLHAT-Studie nicht vom Gesamtergebnis. Bei der Herzinsuffizienz war der statistisch signifikante Unterschied zugunsten der ACE-Hemmer im Vergleich zu den Kalziumantagonisten in der Sensitivitätsanalyse ohne die ALLHAT-Studie nicht mehr statistisch signifikant.

Die von Brewster et al. [87] beschriebene Problematik der statistisch signifikanten Effekte, die sich allein aufgrund der Stichprobengröße ergeben, scheint für den vorliegenden Bericht keine wesentliche Einschränkung der Interpretierbarkeit der gefundenen Ergebnisse zur Folge zu haben.

Ein weiterer Aspekt der ALLHAT-Studie, der sowohl in den Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 als auch zum Vorbericht 2.0 kritisch angemerkt wird, sind die zahlreichen Patienten mit Cross-over-Therapie. Nach 5 Jahren waren 9 % der Patienten in der Diuretikagruppe, 8,5 % der Patienten in der ACE-Hemmer-Gruppe und 6,9 % der Patienten in der Kalziumantagonistengruppe Patienten mit vollständigem Cross-over. Dies ist jedoch kein Einzelfall, sondern in anderen Studien ebenfalls zu beobachten; allerdings wird darüber nur in wenigen Studien berichtet. Lediglich 3 weitere in den vorliegenden Bericht eingeschlossenen Studien machen zum Cross-over der Patienten Angaben. In der AASK-Studie finden sich Angaben zu Patienten mit Cross-over. So wurden bereits zum Follow-up nach mehr als 3 Monaten 5,8 % der ACE-Hemmer-Gruppe und 7,1 % der Patienten der Kalzium-antagonistengruppe als Cross-over-Patienten deklariert. Auch die MOSES-Studie macht Angaben zu Patienten mit teilweiser Überkreuztherapie, jedoch nicht zu Patienten mit vollständiger Überkreuztherapie. In der MOSES-Studie erhielten 4,8 % der Patienten in der Kalziumantagonistengruppe einen Angiotensin-II-Antagonisten, während sogar 14,4 % der Patienten der Angiotensin-II-Antagonisten-Gruppe in der Begleittherapie einen Kalziumantagonisten erhielten. In der HAPPHY-Studie erhielten 4,2 % der Patienten der Beta-Blocker-Gruppe ein Diuretikum und 4,4 % der Patienten in der Diuretikagruppe einen Beta-Blocker. Im Unterschied jedoch zur ANBP2-Studie, für die im Studiendesign das Eskalationsschema prospektiv für die beiden Gruppen ungleich geplant war, war die Eskalationstherapie im Design der ALLHAT-Studie sowie in den weiteren als Beispiel aufgeführten Studien für alle Gruppen gleich vorgesehen. Im Design der ALLHAT-Studie war also das Cross-over der Patienten nicht beabsichtigt, sondern trat im Studienverlauf auf, weshalb dieser Kritikpunkt keine Auswirkungen auf die Interpretation der Ergebnisse hat.

In dem Stellungnahmeprozess zum Berichtsplan 1.0 und zum Vorbericht 1.0 des vorliegenden Projekts wurde kritisiert, dass die Ergebnisse der ALLHAT-Studie aufgrund der ethnischen Zusammensetzung der Studienpopulation nicht übertragbar seien. Dieser Kritikpunkt wurde im vorliegenden Bericht berücksichtigt – indem Ergebnisse aus prädefinierten Subgruppenanalysen nicht nur aus der ALLHAT-Studie, sondern auch aus der LIFE-Studie – herangezogen wurden. Diese Ergebnisse gingen bei vorliegender statistisch signifikanter Interaktion in das Fazit ein.

6.5 Vergleich des IQWiG-Berichts mit anderen systematischen Übersichten und der NICE-Leitlinie

Das NICE publizierte im Juni 2006 ein Update der Leitlinie „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 des vorliegenden Berichts und der NICE-Leitlinie entsprechen einander in vielen Bereichen. Unterschiede ergaben sich insbesondere in folgenden Punkten: Bei NICE wurden Studien mit überwiegend diabetischen Patienten ausgeschlossen, obwohl bei diesen Patienten eine essentielle Hypertonie die vorherrschende Form des Bluthochdrucks ist (Tabelle 31). 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 die NICE-Leitlinie nicht erforderlich war, unabhängig davon, auf wie viel Prozent der Patienten dies zutraf. Für das Update im Jahr 2006 wurden von NICE jene Studien ausgeschlossen (NORDIL [90], CONVINCE [91], CAPPP [92]), 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 in der Leitlinie 2004, eigenständig aufgelistet. Mit diesen Änderungen nähert sich das NICE den Auswahlkriterien des vorliegenden Berichts an.

Das NICE präsentiert 7 Wirkstoffgruppenvergleiche, also 1 weniger (Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer) als der vorliegende Bericht, in den 2 zusätzliche Studien (AASK, UKPDS-39) eingeschlossen wurden. Die NICE-Leitlinie sowie der vorliegende Bericht analysieren die Zielparameter „Gesamtmortalität“, „Myokardinfarkt“, „Insult“ und „Herzinsuffizienz“. Nur in der vorliegenden Nutzenbewertung wurde jedoch eine Meta-Analyse zu einem kombinierten kardiovaskulären Endpunkt gerechnet (Abschnitt 5.3.2.4 „Kombinierte kardiovaskuläre Endpunkte“); dieser kann jedoch nur eingeschränkt betrachtet werden (siehe Beschreibung der methodischen Problematik in Abschnitt 5.3.2.4). Die Ergebnisse der 7 in die Meta-Analyse eingeschlossenen Wirkstoffgruppenvergleiche (wie in Tabelle 2 auf Seite 9 des Updates der NICE-Leitlinie dargestellt [17]) waren, bis auf 2 Endpunkte („Insult“, „Herzinsuffizienz“), nicht unterschiedlich. Bei den Therapiezielen „Insult“ und „Herzinsuffizienz“ trat im vorliegenden Bericht für die Vergleiche ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten und Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten im Gegensatz zur NICE-Leitlinie eine Heterogenität auf, sodass eine gemeinsame Aussage für die Gesamtgruppe der Patienten nicht möglich war. Für das Therapieziel „Herzinsuffizienz“ war der in der vorliegenden Nutzenbewertung statistisch signifikante Vorteil zugunsten der Diuretika im Vergleich mit den ACE-Hemmern in der NICE-Leitlinie aufgrund des zusätzlichen Einschlusses der ANBP2-Studie [33] nicht mehr gegeben. Diese Studie wurde von der vorliegenden Nutzenbewertung ausgeschlossen, da das Eskalationsschema a priori ungleich geplant war [93] und 24 % der Patienten in der ACE-Hemmer-Gruppe ein Diuretikum erhielten (siehe Autorenantwort in Anhang D). Weiter wurde vom 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 [85] bedingt. Der Ausschluss der ASCOT-BPLA-Studie vom vorliegenden Bericht liegt im unterschiedlichen Eskalationsschema der antihypertensiven Therapie in der Interventions- und der Kontrollgruppe begründet. Der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen war im vorliegenden Bericht statistisch nicht signifikant. In der NICE-Leitlinie wurde die Diabetesmanifestation metaanalytisch dargestellt, die im vorliegenden Bericht deskriptiv dargestellt wurde. Auf Meta-Analysen zur Diabetesmanifestation wurde im vorliegenden Bericht verzichtet, da nur für den Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten eine Meta-Analyse möglich gewesen wäre, sich die Definition von Diabetes mellitus aber zwischen den Studien unterschied (ALLHAT-Studie: ≥ 126 mg/dl, INSIGHT-Studie: ≥ 140 mg/dl).

Die kanadische HTA-Agentur Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH) veröffentlichte im Jahr 2007 einen Bericht, der die Rolle der Diuretika als Therapie der ersten Wahl zur Behandlung von Bluthochdruck untersuchte [94]. Eingeschlossen wurden randomisierte kontrollierte Studien, die ein Diuretikum als Therapie der ersten Wahl entweder mit einer aktivkontrollierten, einer placebokontrollierten Gruppe oder einer Gruppe ohne Behandlung verglichen. Die geforderte Studiendauer betrug 1 Jahr. Zielkriterien waren neben weiteren „Gesamtmortalität“, „kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse“ sowie „Nierenerkrankung“. Von insgesamt 26 eingeschlossenen Studien verglichen 3 Studien Diuretika mit ACE-Hemmern, 4 Studien verglichen Diuretika mit Beta-Blockern und 6 Studien verglichen Diuretika mit Kalziumantagonisten (1 Studie verglich Diuretika mit ACE-Hemmern und Diuretika mit Kalziumantagonisten). Von diesen Studien wurden 8 Studien (ALLHAT, HAPPHY, INSIGHT, MIDAS, MRC, MRC-TMH, SHELL, VHAS) auch in den vorliegenden Bericht eingeschlossen. 4 Studien wurden ausgeschlossen aufgrund der unterschiedlichen Eskalationsschemata der beiden Behandlungsgruppen (Wing 2003), einer zu geringen Patientenzahl bzw. zu geringer Patientenjahre (NICS-EH, Bulpitt 2003) oder aufgrund einer Post-hoc-Analyse einer bereits eingeschlossenen Studie (MAPHY). Im Vergleich waren Diuretika den ACE-Hemmern statistisch signifikant überlegen hinsichtlich der Insulte und den Kalziumantagonisten hinsichtlich des Auftretens von Herzinsuffizienz. Für alle anderen Therapieziele und Wirkstoffgruppenvergleiche zeigten sich keine statistisch signifikanten Unterschiede. Diese Ergebnisse bestätigen, mit Abweichungen durch unterschiedliche Ein- und Ausschlusskriterien, die Ergebnisse des vorliegenden Berichts, wobei im vorliegenden Bericht für den Vergleich Diuretika vs. ACE-Hemmer bezüglich der Insulte ein Hinweis für einen Zusatznutzen von Diuretika bei der Gruppe der Schwarzen vorliegt. Weiter wurde im vorliegenden Bericht auch bei dem Endpunkt „Herzinsuffizienz“ ein statistisch signifikanter Vorteil zugunsten der Diuretika im Vergleich mit den ACE-Hemmern gezeigt.

Ebenfalls aus dem Jahr 2007 stammt ein Cochrane Review, das den Stellenwert der Beta-Blocker als Monotherapie und als Therapie der ersten Wahl untersuchte [95]. Es wurden

ausschließlich randomisierte kontrollierte Studien einbezogen, mit und ohne aktive Kontrollgruppe. In der Interventionsgruppe wurde ein Beta-Blocker entweder als Monotherapie oder als Therapie der ersten Wahl gegeben. Hinsichtlich der Patientenzahl und Studiendauer wurde keine Einschränkung genannt. Allerdings wurden nur 13 Studien eingeschlossen, wovon die kürzeste Studie eine Dauer von 1 Jahr aufwies und die kleinste Studie 106 Patienten einschloss. Deshalb kann vermutet werden, dass für die Studiendauer mindestens 1 Jahr gefordert wurde. Primäres Zielkriterium war „Gesamtmortalität“, weitere Zielkriterien waren „Insult“, „KHK“, „kardiovaskulärer Tod“, „kardiovaskuläre Erkrankung“ sowie „unerwünschte Arzneimittelwirkungen“. Von den eingeschlossenen Studien verglichen 11 Studien Beta-Blocker mit aktiver Kontrolle: 5 Studien verglichen Beta-Blocker mit Diuretika, 3 Studien mit Kalziumantagonisten, 1 Studie verglich Beta-Blocker mit ACE-Hemmern, 1 Studie mit Angiotensin-II-Antagonisten und 1 Studie mit ACE-Hemmern und Kalziumantagonisten. Von diesen wurden 7 Studien auch in den vorliegenden Bericht eingeschlossen (MRC, MRC-TMH, HAPPHY, AASK, ELSA, UKPDS-39, LIFE). 4 der Studien gingen nicht in den vorliegenden Bericht ein aufgrund des unterschiedlichen Eskalationsschemas der beiden Behandlungsgruppen (ASCOT-BPLA, INVEST) oder zu geringer Patientenjahre (Berglund, VA COOP). Die 3 Studien mit ACE-Hemmern und Angiotensin-II-Antagonisten wurden in den Meta-Analysen zusammengefasst und werden deshalb an dieser Stelle nicht weiter diskutiert. Für den Vergleich Beta-Blocker vs. Diuretika zeigte sich bei geringer Heterogenität kein Unterschied in der Gesamtmortalität. Für die weiteren Endpunkte wiesen die Meta-Analysen eine hohe Heterogenität auf. Obwohl die Meta-Analysen für diesen Vergleich mehr Studien einschlossen als der vorliegende Bericht, unterscheiden sich die Ergebnisse nicht. Beim Vergleich Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten zeigte sich kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen für die Gesamtmortalität. Dies entspricht damit den Ergebnissen des vorliegenden Berichts, obwohl im vorliegenden Bericht nur 1 Studie für diesen Vergleich vorhanden war und in die Meta-Analyse von Wiysonge 4 Studien eingeschlossen wurden. Für den Endpunkt „Insult“ waren die Kalziumantagonisten den Beta-Blockern statistisch signifikant überlegen. Im vorliegenden Bericht war dieser Unterschied statistisch nicht signifikant. Die Autoren kommen zu der Schlussfolgerung, dass Beta-Blocker den anderen Wirkstoffgruppen (Diuretika, Kalziumantagonisten, Hemmer des Renin-Angiotensin-Systems) unterlegen sind, was die Verhinderung des Auftretens von patientenrelevanten Endpunkten betrifft. Diese Ergebnisse decken sich mit den Ergebnissen des vorliegenden Berichts, in denen die Beta-Blocker keiner der anderen Wirkstoffgruppen statistisch signifikant überlegen waren, mit Ausnahme für den Vergleich mit den Angiotensin-II-Antagonisten bei der Gruppe der Schwarzen, für die ein Hinweis auf einen Zusatznutzen der Beta-Blocker hinsichtlich der Insulte vorlag. Im vorliegenden Bericht waren sie bei der Betrachtung der Gesamtpopulation den Angiotensin-II-Antagonisten sogar statistisch signifikant unterlegen.

In einer 2003 veröffentlichten Netzwerk-Meta-Analyse [7] wurde die Wirksamkeit von verschiedenen antihypertensiven Wirkstoffgruppen (Diuretika, Beta-Blocker, Kalziumantagonisten, ACE-Hemmer, Angiotensin-II-Antagonisten, Alpha-Blocker) als

Therapie der ersten Wahl bei der Prävention von kardiovaskulären Ereignissen (KHK, Herzinsuffizienz, kardiovaskuläre Mortalität, Gesamtmortalität) untersucht. Es wurden insgesamt 42 randomisierte Studien mit einer Mindestbeobachtungsdauer von 1 Jahr eingeschlossen. Niedrig dosierte Diuretika reduzierten im Vergleich zu den Beta-Blockern kardiovaskuläre Ereignisse statistisch signifikant. Im Vergleich mit den ACE-Hemmern traten bei niedrig dosierten Diuretika Herzinsuffizienz und Insulte statistisch signifikant weniger häufig auf. Niedrig dosierte Diuretika reduzierten im Vergleich zu Kalziumantagonisten das Auftreten von Herzinsuffizienz statistisch signifikant. Kein statistisch signifikanter Unterschied zeigte sich für niedrig dosierte Diuretika im Vergleich mit den Angiotensin-II-Antagonisten hinsichtlich aller Endpunkte. Diese Ergebnisse entsprechen weitgehend den Ergebnissen des vorliegenden Berichts. Das Ergebnis bezüglich der Insulte beim Vergleich Diuretika vs. ACE-Hemmer wird im vorliegenden Bericht nur für die Gruppe der Schwarzen bestätigt. Die Ergebnisse zur statistisch signifikanten Reduktion der Herzinsuffizienz durch Diuretika im Vergleich zu ACE-Hemmern und Kalziumantagonisten werden bestätigt. Allerdings zeigen die Ergebnisse der Netzwerk-Meta-Analyse einen statistisch signifikanten Vorteil der Diuretika im Vergleich zu den Beta-Blockern hinsichtlich der Reduktion kardiovaskulärer Ereignisse, während im vorliegenden Bericht kein Unterschied gezeigt wurde. Im vorliegenden Bericht wurden keine Studien zum Vergleich Diuretika vs. Angiotensin-II-Antagonisten eingeschlossen.

Obwohl sich die 3 diskutierten Übersichten beim methodischen Vorgehen hauptsächlich hinsichtlich des zugelassenen Eskalationsschemas von dem vorliegenden Bericht unterscheiden, werden die Ergebnisse des vorliegenden Berichts durch diese Arbeiten weitgehend bestätigt. Auch die Ergebnisse der Netzwerk-Meta-Analyse [7] unterscheiden sich kaum von den Ergebnissen des vorliegenden Berichts.

Tabelle 31: Relevante Kriterien für den Einschluss von Studien in den Bericht A05-09 und in von weiteren systematischen Übersichten und Leitlinien

Übersichts-arbeit / Leitlinie	**Studiendauer / Patientenzahl**	**Aktualität**	**Kontrollgruppe**	**Weitere Besonderheiten**
A05-09	> 1 Jahr / ≥ 500/Gruppe oder 1000 PJ	Studien bis Dezember 2007	aktive Therapie	Eskalationsschema musste vergleichbar sein (5 %-Ausnahmeregelung).
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.
CADTH 2007	> 1 Jahr	Studien bis Mai 2007	aktive Therapie, Placebo, keine Therapie	Diuretika als Therapie der ersten Wahl in der Interventionsgruppe. Keine Einschränkung hinsichtlich Alter, Geschlecht oder Begleiterkrankungen.
Cochrane Review 2007	unklar (vermutlich > 1 Jahr)	Studien bis Juni 2006	aktive Therapie, Placebo	Beta-Blocker als Therapie der ersten Wahl oder als Mono-therapie in der Interventions-gruppe.
Netzwerk-Meta-Analyse Psaty 2003	> 1 Jahr Studien mit Publikationsdatum ab 1995: mind. 400 PJ	Studien bis Dezember 2002	aktive Therapie, Placebo, keine Therapie	Studien mit Patienten mit Myokardinfarkt und Herzinsuffizienz wurden ausgeschlossen.
PJ: Patientenjahre.				

6.6 Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen, Schwerpunkt metabolische Effekte

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. 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 anzunehmen ist, dass 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 haben könnte.

Angaben zur Diabetesmanifestation für den vorliegenden Bericht fanden sich in 6 Studien zu insgesamt 7 Wirkstoffgruppenvergleichen (siehe dazu Abschnitt 5.3.7.1 „Diabetes-manifestation"). Hinsichtlich der Diabetesinzidenz zeigen die Daten einen Hinweis auf einen positiven Effekt der Kalziumantagonisten gegenüber den Diuretika, der Angiotensin-II-Antagonisten gegenüber Beta-Blockern sowie bei der Gruppe der Schwarzen der ACE-Hemmer gegenüber Beta-Blockern. Ein Zusatznutzen oder Schaden kann aus diesen Ergebnissen, zumal es sich lediglich um Änderungen der Laborwerte handelt, jedoch nicht abgeleitet werden. Darüber hinaus scheint auch bei den Patienten, die im Studienverlauf unter Diuretikatherapie einen Diabetes mellitus, wie in den Studien definiert, entwickelten, kein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines schwerwiegenden patientenrelevanten Endpunktes vorhanden zu sein. Für Beta-Blocker fehlen diesbezügliche Daten. Die Tendenz der Ergebnisse bestätigt im Prinzip eine kürzlich veröffentlichte Netzwerk-Meta-Analyse [96], in die auch placebokontrollierte Studien eingingen; darüber hinaus wurden nicht alle dieser Studien mit hypertensiven Patienten durchgeführt. In der Netzwerk-Meta-Analyse erfolgte ein „Ranking" der verschiedenen Wirkstoffgruppen, und es wurde – im Gegensatz zum vorliegenden Bericht – auch ein Unterschied zwischen Beta-Blockern und Kalziumantagonisten gesehen. Allerdings muss die Validität von indirekten Vergleichen in diesem Zusammenhang angezweifelt werden, da in den Studien unterschiedliche Diabetesdefinitionen angewendet wurden und in den meisten Studien weder ein rigoroses Screening auf Diabetes zu Studienbeginn noch ein systematisches Monitoring von Blutglukosewerten im Rahmen des Follow-ups erfolgte [97].

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 [98-103]. Der hier zugrunde liegende Mechanismus beruht sehr wahrscheinlich auf einem diuretikaspezifischen Zellmembraneffekt und / oder einem kaliumvermittelten Effekt auf die Sekretionsleistung der Betazelle des Pankreas [104,105]. Dabei tritt dieser Effekt nicht nur in den Inselzellen auf, sondern könnte auch eine Bedeutung bei der gefäßerweiternden Wirkung der Thiazide haben [106].

Eine aktuell erschienene kurze Übersicht [107] hatte als Ziel, die möglichen Mechanismen des Thiaziddiuretika induzierten Anstiegs des Blutzuckers zu untersuchen. Auch diese Autoren konnten weder in Beobachtungsstudien noch in klinischen Studien einen Hinweis darauf finden, dass Thiaziddiuretika zu einem Anstieg des Diabetesrisikos bei Patienten mit Hypertonie führten. Als eine Erklärungsmöglichkeit für den Anstieg des Blutzuckers unter

Thiaziddiuretika wird der Zusammenhang zur Hypokaliämie genannt. Allerdings weisen die Autoren anhand verschiedener Publikationen auf widersprüchliche Ergebnisse hin. So bleibt die Vermutung, dass Veränderungen des Kaliumspiegels Auswirkungen auf die Diabetesneumanifestation haben, mit Unsicherheit behaftet.

Solche metabolischen Effekte der Thiazide führten in der Vergangenheit immer wieder zu Spekulationen darüber, ob diese Antihypertensiva mit einer Steigerung der Mortalität assoziiert sind [108], obwohl die mangelnde Aussagekraft der diesbezüglichen Studien und Publikationen wiederholt dargestellt wurde [109,110]. Negative prognostische Auswirkungen einer Diabetesmanifestation unter antihypertensiver Therapie wurden zwar in einer unkontrollierten Studie beschrieben [111], allerdings wurde in dieser Studie keine Beziehung zwischen der Entwicklung eines Diabetes mellitus unter Diuretikatherapie und dem Risiko einer kardiovaskulären Komplikation hergestellt. In der 2006 aktualisierten NHS-Empfehlung zur Behandlung der essentiellen Hypertonie [17] war für die Autoren unklar, ob erhöhte Blutglukosewerte, die durch bestimmte antihypertensive Wirkstoffe verursacht werden, dieselben Langzeiteffekte auf die Gesundheit haben wie von solchen Wirkstoffen unabhängige Blutzuckererhöhungen [112].

In mehreren großen kontrollierten Interventions- und Beobachtungsstudien fand sich keine Assoziation zwischen der Neuentwicklung eines Diabetes mellitus unter antihypertensiver Therapie mit Diuretika und dem kardiovaskulären Risiko [34,113,114]. In der INSIGHT-Studie wurde die Diagnose Diabetes mellitus gemäß den Diabetesdiagnosekriterien der WHO von 1985 gestellt. Die Inzidenz für Diabetes mellitus war in der Subgruppe der Patienten ohne Diabetes mellitus zu Studienbeginn im Studienverlauf (Beobachtungsdauer zwischen 3,1 und 5,5 Jahren) mit 176 Patienten (5,6 %) in der Diuretika- vs. 136 Patienten (4,3 %) in der Kalziumantagonistengruppe statistisch signifikant erhöht ($p = 0,023$). Doch unter den neu diagnostizierten 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) nicht unterschiedlich [34]. Bei der Interpretation muss allerdings die niedrige Ereignisrate bei der vergleichsweise kurzen Follow-up-Zeit der Gesamtstudie berücksichtigt werden. In der SHEP-Studie hatten Patienten mit einem initial bestehenden Diabetes mellitus und Patienten, die mit Placebo behandelt wurden und währenddessen einen Diabetes mellitus entwickelten, in einer Post-hoc-Analyse 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 [113]. In der VALUE-Studie [115] wurden Patienten mit einem initial bestehenden Diabetes mellitus und solche mit einem neu entwickelten Diabetes mellitus mit Patienten verglichen, die während der Beobachtungszeit keinen Diabetes mellitus entwickelt hatten. In der Gruppe der Patienten mit initial bestehendem Diabetes mellitus traten die primären Endpunkte „kardiale Morbidität“ und „Insulte“ häufiger auf als in der Gruppe mit neu entwickeltem Diabetes mellitus. Die

Gesamtmortalität war sogar mehr als doppelt so hoch, und die kardiale Mortalität war in der Gruppe mit initial bestehendem Diabetes mellitus dreifach höher als in der Gruppe mit neu entwickeltem Diabetes mellitus. Für den Vergleich der Diabetesgruppen lagen keine Risikomaße und Angaben zur statistischen Signifikanz vor. Für den Vergleich der Patienten mit neu aufgetretenem Diabetes mellitus und Patienten, die bereits zur Baseline Diabetes hatten, mit Nichtdiabetikern liegen Risikomaße vor. So waren im Vergleich zu Nichtdiabetikern die Gesamtmortalität und die kardiale Mortalität in der Gruppe der Patienten mit neu aufgetretenem Diabetes mellitus statistisch signifikant reduziert. Eine Erklärungsmöglichkeit der Autoren hierfür ist, dass Todesfälle in der Gruppe der Patienten mit neu aufgetretenem Diabetes mellitus erst nach Diagnose erfassbar waren, während in den Gruppen mit initial bestehendem Diabetes mellitus sowie bei Nichtdiabetikern Todesfälle über die gesamte Studiendauer gezählt werden konnten [47]. Der primäre Endpunkt der Studie war zwischen Patienten mit neu aufgetretenem Diabetes mellitus und Nichtdiabetikern nicht statistisch signifikant unterschiedlich.

Die 2006 publizierte Post-hoc-Auswertung der ALLHAT-Studie [47] basiert auf Patienten ohne bekannten Diabetes mellitus Typ 2 in der Anamnese mit einem Nüchternblutzuckerwert von < 126 mg/dl oder, bei fehlendem Nüchternblutzuckermesswert, einem Nichtnüchternblutzuckerwert von < 110 mg/dl (18.411 Nichtdiabetiker). Von diesen Patienten wurden jedoch nur die überhaupt berücksichtigt, bei denen im Rahmen der Nachbeobachtung zumindest 1-mal eine Nüchternblutzuckermessung erfolgte (51 bis 55 %, je nach Behandlungsgruppe). Für die 4-Jahres-Ergebnisse standen sogar nur noch 33 bis 36 % dieser Patienten zur Verfügung (Tabelle 32). 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 (Chlorthalidon n = 759, Lisinopril n = 428, Amlodipin n = 467) waren 6-Jahres-Follow-up-Werte vorhanden. Es zeigte sich, dass der Unterschied zwischen den Behandlungsgruppen zur Diabetesinzidenz mit 13,8 % in der Chorthalidon-, 12 % in der Amlodipin- und 11 % in der Lisinoprilgruppe nicht mehr statistisch signifikant war. Die Autoren weisen jedoch darauf hin, dass die Ergebnisse zur Diabetesinzidenz nicht über 5 Jahre hinaus extrapoliert werden können, da der Nüchternblutzucker sowie die Diabetesinzidenz zum Zeitpunkt 2 Jahre ausgewertet wurden. Das durchschnittliche Follow-up dieser Analysen danach betrug 3 Jahre.

Interessant sind in dieser Analyse die Auswertungen bezüglich des Risikos nachfolgender schwerwiegender Ereignisse wie Gesamtmortalität, koronare Herzkrankheit, Schlaganfall, Herzinsuffizienz und terminales Nierenversagen in Bezug zur Diabetesmanifestation. Trotz der gefundenen erhöhten Rate an Neumanifestationen eines Diabetes mellitus unter der Therapie mit Chlorthalidon im Vergleich zu Amlodipin oder Lisinopril zeigen die Ergebnisse

der ALLHAT-Studie bei einer Auswertung der Daten keine statistisch signifikanten nachteiligen Effekte in Bezug auf patientenrelevante Endpunkte.

Tabelle 32: Diabetesinzidenz in der ALLHAT-Studie, Ergebnisse aus der Post-hoc-Auswertung 2006

	Chlorthalidon	**Lisinopril**	**Amlodipin**
2 Jahre			
Anzahl Patienten in Auswertung	3557	1994	2077
Diabetes mellitus	329 (9,3 %)	111 (5,6 %)	150 (7,2 %)
4 Jahre			
Anzahl Patienten in Auswertung	3008	1666	1789
Diabetes mellitus	350 (11,0 %)	130 (7,8 %)	167 (9,3 %)
6 Jahre			
Anzahl Patienten in Auswertung	759	428	467
Diabetes mellitus	105 (13,8 %)	47 (11,0 %)	56 (12,0 %)

In einer Cox-Regressionsanalyse mit Startzeitpunkt 2 Jahre nach Therapiebeginn (mit Adjustierung für den aktuellen Blutdruck, Alter, ethnische Herkunft, Geschlecht, Nikotin, Blutglukosewert und BMI am Studienbeginn, aktuelles Serumkalium und Begleittherapie mit Atenolol bzw. Statinen) wurde hinsichtlich nachfolgender schwerwiegender Ereignisse die Hazard Ratio für neu diagnostizierte Diabetiker gegenüber solchen ohne Diabetes-manifestation kalkuliert. Ergebnisse dieser Post-hoc-Auswertung zur Gruppe jener Patienten, die im Verlauf der ALLHAT-Studie einen Diabetes mellitus entwickelten, zeigen, dass in dieser Patientengruppe im Vergleich zu Probanden, bei denen keine Neumanifestation auftrat, insgesamt für den Endpunkt „koronare Herzerkrankung“ eine statistisch signifikante Zunahme des Risikos die Folge war (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 neu diagnostizierten Diabetespatienten. In der Lisinoprilgruppe war trotz der geringsten Diabetesmanifestation 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]). Allerdings sind die Ergebnisse zur Diabetesinzidenz mit nicht unerheblicher Unsicherheit behaftet: Von den Patienten, die grundsätzlich in die Auswertung zur Diabetesinzidenz hätten einbezogen werden können (alle

Patienten bis auf die mit gesichertem Diabetes mellitus zu Studienbeginn), gingen nur etwa 70 % je Behandlungsgruppe in die Analysen ein. Von diesen Patienten gingen jedoch noch einmal 60 % für die Auswertung nach 4 Jahren verloren. Die Ergebnisse deuten jedoch darauf hin, dass die erhöhte Diabetesmanifestation unter Diuretika nicht direkt mit einer Zunahme schwerer kardiovaskulärer Ereignisse assoziiert war.

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass eine antihypertensive Thiazid- oder Chlorthalidontherapie zu einem 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 scheint nicht zu einer Zunahme des Risikos für kardiovaskuläre Komplikationen zu führen. Auch unter der Therapie mit Beta-Blockern zeigte sich im vorliegenden Bericht ein statistisch signifikanter Anstieg des Blutzuckers im Vergleich mit ACE-Hemmern (1 Studie mit afroamerikanischen Patienten) und zu Angiotensin-II-Antagonisten (1 Studie). Es ist bisher nicht untersucht, wieweit Patienten mit einer Beta-Blocker-Medikation trotz erhöhter Diabetesmanifestation von einem erhöhten kardiovaskulären Risiko unbeeinflusst bleiben.

6.7 Indirekte Vergleiche

Im vorliegenden Bericht sollten 5 Wirkstoffgruppen miteinander verglichen werden. Die Nutzenbewertung beschränkte sich dabei auf die Ergebnisse, die aus der direkten Gegenüberstellung zweier oder mehrerer Therapien innerhalb einer Studie resultierten. Für manche (mögliche) Vergleiche fanden sich keine Studien, konkret für den Vergleich der Angiotensin-II-Antagonisten mit den Diuretika und den ACE-Hemmern. In solchen Fällen, in denen direkte Vergleiche für einzelne Therapien fehlen, wird in der Literatur der Einsatz indirekter Vergleiche vorgeschlagen. Mit diesen Verfahren lassen sich innerhalb eines Netzwerkes von teilweise vorliegenden, paarweise direkt verglichenen Therapien indirekte Vergleiche vornehmen – sogenannte Netzwerk-Meta-Analysen. Inwieweit indirekte Vergleiche in die Bewertung therapeutischer Interventionen einbezogen werden sollten und wie groß die Sicherheit der daraus abgeleiteten Aussagen ist, wird in der Literatur sehr kontrovers diskutiert [116-121]. Nachfolgend werden die Ergebnisse, die aus der Anwendung dieser Verfahren resultieren, ergänzend präsentiert; Details dazu finden sich in Anhang L.

Eine frequentistische Methode, die bereits im Kontext antihypertensiver Therapie Verwendung fand [7,96], wurde von Lumley [29] vorgeschlagen. Dabei wird für jede einzelne Studie der Behandlungsunterschied als normal verteilt angenommen und innerhalb des Netzwerks modelliert. Das Modell berücksichtigt dabei die Heterogenität der einzelnen Behandlungseffekte, wie sie zwischen verschiedenen Studien mit gleichen Interventionen auftreten. Weiterhin wird eine ggf. vorliegende Inkonsistenz, d. h. Widersprüche zwischen

direkter und indirekter Evidenz, innerhalb des Netzwerks berücksichtigt. Diese lässt sich für das vorliegende Netzwerk (siehe Abbildung 54) quantifizieren. Grenzen für das resultierende Inkonsistenzmaß, ab dem eine Netzwerk-Meta-Analyse keine zuverlässigen Ergebnisse mehr liefert, werden in der Literatur allerdings nicht angegeben.

Abbildung 54: Netzwerk der 5 Wirkstoffgruppenvergleiche

Weiterhin ist zu beachten, dass mehrarmige Studien, also solche mit mehr als 2 Behandlungsarmen, per Definition konsistente Ergebnisse liefern. Bei Einbeziehung der ALLHAT-Studie ist somit die Dreiarmigkeit der Studie im Modell zu berücksichtigen, da ansonsten die Varianz der Effekte im gesamten Netzwerk unterschätzt wird. Dies gilt insbesondere, wenn mehrarmige Studien einen hohen Anteil an einem bestimmten Vergleich haben [29]. Psaty et al. [7] verwenden zur Berücksichtigung spezifische Gewichte, zu deren Wahl sich keine Angaben finden. Elliott und Meyer [96] problematisieren die Mehrarmigkeit einzelner Studien nicht. Die in dem vorliegenden Bericht dargestellten Ergebnisse der Netzwerk-Meta-Analyse nach Lumley berücksichtigen die Mehrarmigkeit der ALLHAT-Studie ebenfalls nicht und sind damit nur mit Vorsicht zu interpretieren.

Alternativ lassen sich die von Lu und Ades [30] vorgestellten bayesianischen Verfahren in Bezug auf binäre Endpunkte für die Netzwerk-Meta-Analyse verwenden. Die Autoren unterscheiden dabei zwischen Basisparametern und funktionellen Parametern (vergleiche Abbildung 54). Ausgehend von der Wahl einer Basisintervention – hier Kalzium-antagonisten –, zu der direkte Vergleiche mit allen anderen Interventionen vorliegen müssen, ergeben sich die Basisparameter als Effekt zwischen der Basis- und Vergleichsintervention. Funktionelle Parameter lassen sich daraus durch Subtraktion zweier Basisparameter ableiten und werden über diese Differenz bei der Modellierung berücksichtigt. Die Bestimmung

funktioneller Parameter ist auch möglich, wenn für diesen Vergleich keine direkte Evidenz vorliegt. Bei der Modellierung der Parameter kann wahlweise ein Modell mit festen Effekten oder mit zufälligen Effekten angepasst werden. Im zweiten Fall kann die Varianz der Effekte als homogen innerhalb des gesamten Netzwerkes oder als heterogen, d. h. vergleichs-spezifisch, angenommen werden. Alle diese Modelle erlauben die Berücksichtigung von mehrarmigen Studien. Ohne die spezifische Berücksichtigung von Inkonsistenzfaktoren wird in jedem dieser Modelle implizit von einer Konsistenz der Ergebnisse ausgegangen. Allerdings können Inkonsistenzfaktoren vergleichsspezifisch berücksichtigt werden. Diese liegen, im Gegensatz zum Modell von Lumley [29], nicht für das gesamte Netzwerk vor, sondern ergeben sich aus dem Vergleich zweier Basisparameter und den daraus bestimmten funktionellen Parametern mit der direkten Evidenz zwischen den 3 Interventionen. Liegt für den funktionellen Parameter nur Evidenz aus einem Arm einer mehrarmigen Studie vor, so ist hieraus keine Inkonsistenz ableitbar.

In Anhang L sind die Ergebnisse der vorgestellten Verfahren für die Endpunkte „Gesamtmortalität“ und „Insulte“ dargestellt. Zu beachten ist, dass im Gegensatz zum Ergebnisteil des vorliegenden Berichts nicht das relative Risiko, sondern das Odds Ratio Verwendung fand, da das bayesianische Verfahren von Lu und Ades nur auf dieses Distanzmaß anwendbar ist.

Hinsichtlich der Gesamtmortalität ergab sich aus den direkten paarweisen Vergleichen für keine Wirkstoffgruppe ein statistisch signifikanter Vorteil. Die Ergebnisse der Netzwerk-Meta-Analysen lieferten ebenfalls, unabhängig vom gewählten Modell, keine statistisch signifikanten Unterschiede (siehe Tabelle zur Gesamtmortalität). Als einzige Ausnahme ergab das Verfahren nach Lumley einen statistisch signifikanten Vorteil zugunsten der Kalziumantagonisten gegenüber den Beta-Blockern. Wie beschrieben, erfolgt bei diesem Modell jedoch keine adäquate Berücksichtigung der dreiarmigen ALLHAT-Studie, sodass die Validität dieses Ergebnisses fraglich ist. Darüber hinaus zeigte sich dieser Unterschied für keines der bayesianischen Verfahren.

Bezogen auf Insulte lieferte die Netzwerk-Meta-Analyse nach dem Lumley-Verfahren und dem bayesianischen Verfahren mit der Annahme fester Effekte die nachfolgend beschriebenen Resultate (siehe Tabelle zum Insult). 2 auch in direkten Vergleichen beobachtete, statistisch signifikante Ergebnisse wurden bestätigt: zum einen die Überlegenheit der Diuretika gegenüber den ACE-Hemmern (wobei dieser Effekt [siehe Abschnitt 5.5.4 „Ethnische Zugehörigkeit“] nur für schwarze Patienten gilt), zum anderen die Überlegenheit der Angiotensin-II-Antagonisten gegenüber den Beta-Blockern (wobei hier wiederum Hinweise darauf vorliegen, dass dieser Effekt nur den nichtschwarzen Patienten zugeschrieben werden kann). Darüber hinaus ergab sich für den Vergleich Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten ein statistisch signifikanter Vorteil für die Kalziumantagonisten, der in der direkten Vergleichsstudie mit sehr unpräziser Schätzung nicht hervortrat. Dazu fanden sich für das Lumley-Verfahren und das bayesianische Verfahren mit festen Effekten noch 2

weitere statistisch signifikante Ergebnisse für Vergleiche (Diuretika vs. Beta-Blocker und ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten), die im direkten Vergleich heterogene Ergebnisse aufwiesen. Aufgrund der zum Teil deutlichen Heterogenität der Effekte ist die Validität dieser aus den indirekten Vergleichen gewonnenen Resultate sehr fraglich, da die Annahme eines Modells mit festen Effekten offensichtlich nicht zutrifft. Bei Verwendung eines Modells mit zufälligen Effekten ließ sich keines der hier aufgezeigten statistisch signifikanten Ergebnisse reproduzieren. Alle 3 bayesianischen Ansätze (Annahme homogener bzw. heterogener Varianz der Effekte und die Einbeziehung von Inkonsistenzfaktoren) zeigten mit den Varianzschätzungen zwischen 0,03 und 0,05 auf, dass die Ergebnisse zwischen den Studien sehr heterogen sind. Aufgrund dieser inkonsistenten Resultate aus den Netzwerk-Meta-Analysen ließen sich keine ausreichend ergebnissicheren Schlussfolgerungen, die über die aus direkten Vergleichen gewonnenen Erkenntnisse hinausgehen, treffen. Wegen der fraglichen Validität der Ergebnisse der indirekten Vergleiche und der Diskrepanz zwischen den einzelnen Modellen wurde auf eine weiterführende Meta-Regressionsanalyse mit Berücksichtigung weiterer Kovariablen verzichtet.

6.8 Weitere Aspekte in den Stellungnahmen

6.8.1 Aspekte, die bereits in der Würdigung zum Berichtsplan 1.0 ausführlich diskutiert wurden

Verschiedene Stellungnahmen bezogen sich auf die projektspezifische Methodik. Dabei wurden insbesondere folgende Aspekte angesprochen: Definition der Therapie der ersten Wahl, Beschränkung der eingeschlossenen Studien auf randomisierte kontrollierte Studien, Festlegung der Patientenzahl und der Mindeststudiendauer für die eingeschlossenen Studien, Festlegung eines identischen Eskalationsschemas, Validität der Endpunkte „Vorhofflimmern“ und „terminale Niereninsuffizienz“ und fehlende Abbildung der Alltagswirksamkeit der untersuchten Therapieoptionen. Diese Argumente wurden bereits im Rahmen des Stellungnahmeverfahrens zum Berichtsplan 1.0 ausführlich gewürdigt und sind in der Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan 1.0 nachzulesen [21].

6.8.2 Aspekte, die die projektspezifische Methodik zum Vorbericht 2.0 betreffen

Es wurde in den Stellungnahmen kritisiert, dass im Gegensatz zur beschriebenen Methodik bei der Interpretation der Studienergebnisse nicht berücksichtigt worden sei, ob die Ergebnisse auf eine unterschiedliche Blutdrucksenkung in den Studien zurückzuführen sein könnten. Die Angaben zum Blutdruck wurden extrahiert, um das Ausmaß der langfristigen Blutdrucksenkung in den einzelnen Studien darzustellen und gegebenenfalls darauf basierende Interpretationen zu ermöglichen. Auf die Interpretation der Ergebnisse hinsichtlich der Therapieziele wurde jedoch verzichtet, da – wie auch im Methodenteil des Vorberichts 2.0 beschrieben – der Blutdruck nicht als Surrogatparameter für patientenrelevante Endpunkte erachtet wurde. Wesentlich ist, dass in den Studien blutdrucksenkende Therapien verwendet wurden, die am Anfang der Studien zu vergleichbarer Blutdrucksenkung führen. Wenn im

Laufe einer Studie Unterschiede in den Blutdruckwerten resultieren, so kann dies durchaus auch darauf beruhen, dass geringere Endorganschäden zuvor aufgetreten sind. Somit wäre die Blutdruckdifferenz im Studienverlauf oder am Ende der Studie die Folge und nicht die Ursache der Unterschiede in der Morbidität.

Kritik zum Vorbericht 2.0 wurde daran geübt, dass 3 wichtige Meta-Analysen zur kardialen Morbidität bzw. zur Diabetesinzidenz keine Berücksichtigung im Bericht fänden. Dem ist entgegenzuhalten, dass das Ziel dieses Berichts eine Nutzenbewertung anhand von Primärliteratur war, um eigene Meta-Analysen mit jenen Studien durchzuführen, die den Einschlusskriterien entsprachen. Diese Meta-Analysen umfassen nicht den hier beschriebenen Studienpool. Sofern von Bedeutung erfolgt die Auseinandersetzung mit ihren Ergebnissen in der Diskussion.

In einer Stellungnahme wurde die Verwendung des I^2 und des p-Wertes (bei einem statistischen Interaktionstest) als Maß für die Heterogenität und als Schwellen-Kriterium ($I^2 \leq$ 50 % bzw. $p \geq 0{,}2$) ür eine gepoolte meta-analytische Betrachtung kritisiert. Dabei wurde auf einen Vortrag anlässlich des Cochrane-Kolloquiums in 2008 verwiesen, in dem auf die Unzulänglichkeit des I^2 hingewiesen und ein alternatives Maß vorgeschlagen worden sei, die „Interstudienvariation“ τ^2 [122]. Dazu ist anzumerken, dass sowohl mit dem I^2 als auch mit statistischen Interaktionstests als Maße bzw. Kriterien für Heterogenität eine vergleichsweise große Erfahrung vorliegt und insbesondere die Verwendung des I^2 international empfohlen wird, wenngleich die Beschränktheiten bekannt sind [123]. Die im vorliegenden verwendeten Schwellenwerte basieren auf publizierten Empfehlungen [26,27]. Angesichts der methodischen Einschränkungen beider Maße wurde allerdings für den vorliegenden Bericht festgelegt, dass diese Schwellen als Leitlinie zu gelten haben, von denen in begründeten Fällen abgewichen werden kann. Dies erscheint angemessen. Dem Alternativvorschlag wurde im Übrigen bereits insofern gefolgt, als dass im Falle als („zu“) heterogen eingestufter Effekte die Studienvariation in den zusammenfassenden Darstellungen (bezüglich der patientenrelevanten Endpunkte) als Vereinigung der Konfidenzintervalle aller Studien abgebildet wurde.

6.8.3 Hinweise in den Stellungnahmen zur Literaturrecherche

Es wurde in den Stellungnahmen argumentiert, dass das Ergebnis der Literaturrecherche bereits veraltet sei und deshalb aktuelle Studien nicht hätten einbezogen werden können. Wenngleich auch die letzte Ergänzungsrecherche im Dezember 2007 erfolgte, so ist es doch durch die Möglichkeit der Abgabe von Stellungnahmen unwahrscheinlich, dass einzuschließende Studien übersehen wurden. Die in den Stellungnahmen vorgebrachten Studien wurden hinsichtlich ihrer Relevanz geprüft und die Gründe ihres Ausschlusses in der Würdigung diskutiert.

Von den Stellungnehmenden wurde kritisiert, dass, obwohl bereits im September 2007 der erste Vertreter der Renin-Antagonisten, das Aliskiren auf den Markt gekommen sei, dies im

Vorbericht 2.0 keine Berücksichtigung finde, was zu einer Marktverzerrung führen könne. Diese Nutzenbewertung hatte zum Ziel, die in Deutschland zugelassenen und verfügbaren antihypertensiven Wirkstoffgruppen der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie zu untersuchen, wobei man sich bei der Nutzenbewertung auf die von den führenden nationalen und internationalen Fachgesellschaften empfohlenen Medikamente der ersten Wahl festgelegt hatte. Auch die deutsche Hypertonieliga hat in ihrer aktualisierten Leitlinie von 2008 lediglich festgestellt, dass Aliskiren, ein neu entwickelter Renin-Inhibitor, antihypertensiv in Form einer Monotherapie und in Kombination mit einem Thiaziddiuretikum wirke und dass Endpunktstudien, die eine Beurteilung des Stellenwerts dieser Substanz ermöglichen, noch nicht vorlägen [124].

6.8.4 Weitere in den Stellungnahmen eingereichte Studien

In den Stellungnahmen zum Vorbericht 2.0 wurde auch darauf hingewiesen, dass die *CASE-J* Studie [125,126] nicht berücksichtigt worden sei, obwohl diese für den Bericht relevant sei, wobei auch die Anwendung der Einschlusskriterien nicht nachvollziehbar sei. Aufgrund der zwischenzeitlichen Publikation der Ergebnisse der CASE-J-Studie war vorgesehen, diese nun auch im Abschlussbericht zu berücksichtigen. Wie sich jedoch herausstellte, erfüllte diese Studie die für den vorliegenden Bericht geforderten Einschlusskriterien im Hinblick auf die Intervention nur unvollständig, weil das Studienprotokoll das Weiterführen einer vorbestehenden Behandlung mit bestimmten antihypertensiven Wirkstoffen (u. a. Diuretika, Alpha- und Beta-Blocker) neben der randomisiert zugeteilten Studienmedikation zuließ. Für die Nutzenbewertung war aber entscheidend, dass innerhalb einer Studie bei allen Patienten jeweils mit dem zu untersuchenden Wirkstoff als Monotherapie begonnen wird, und zwar auch im Falle einer Therapieumstellung. Die CASE-J-Studie konnte daher nicht in den Ergebnissen dieses Berichts berücksichtigt werden. Dennoch soll sie in der Folge kurz dargestellt werden und etwaige Änderungen, die ihr Einschluss auf einzelne Ergebnisse hätte, werden erörtert. Die Studie wurde in Japan an 4703 Hypertoniepatienten mit hohem kardiovaskulären Risiko (z. B. besonders hohe Blutdruckwerte mit systolisch ≥ 180 oder diastolisch ≥ 110 mm Hg, Typ-2-Diabetes, über 6 Monate zurückliegender Insult) durchgeführt. Die Patienten wurden randomisiert einer Gruppe mit einem Angiotensin-II-Antagonisten (Candesartan) oder einem Kalziumantagonisten (Amlodipin) zugewiesen und im Mittel 3,2 Jahre lang nachverfolgt. Wenn man nun in die Meta-Analyse der fazitrelevanten Endpunkte die CASE-J-Studie als dritte Studie einschlösse, dann bliebe das Ergebnis hinsichtlich der Gesamtmortalität (RR 0,99; 95 %-KI [0,91; 1,08]; $I^2 = 0$ %, p = 0,843) und des Insults (RR 0,91; 95 %-KI [0,74; 1,11]; $I^2 = 28{,}9$ %, p = 0,363) weiterhin ohne signifikanten Unterschied. Beim Endpunkt „Myokardinfarkt“ würde nun erst eine Meta-Analyse auf Basis von 2 Studien möglich werden, die ein signifikantes Ergebnis zugunsten von Kalziumantagonisten zeigen würde (RR 0,86; 95 %-KI [0,75; 1,00]; $I^2 = 0$ %, p = 0,045). In Hinblick auf die Herzinsuffizienz würde der Vorteil zugunsten der Angiotensin-II Antagonisten abgeschwächt werden, und es ergäbe sich ein nicht signifikanter Unterschied zwischen den Wirkstoffgruppen (RR 1,17; 95 %-KI [0,92; 1,49]; $I^2 = 32{,}0$ %, p = 0,211).

Neuerlich wurde in den Stellungnahmen zum Vorbericht 2.0 kritisiert, dass die ANBP-2 Studie [33] nicht in den Bericht inkludiert wurde. Dies ist dadurch begründet, dass > 5 % der Patienten in der ACE-Hemmer-Gruppe auch ein Diuretikum erhielten. Ebenso wurde in den Stellungnahmen zum Vorbericht 2.0 wie schon in den Stellungnahmen zum Vorbericht 1.0 diskutiert, dass, wenn auch nicht prospektiv geplant, letztlich in der ALLHAT-Studie der Anteil von Patienten mit einem Cross-over praktisch mindestens gleich hoch gewesen sei, sodass die ANBP-2-Studie einzuschließen gewesen wäre. Wieweit nun die ANBP-2, die das Diuretikum Hydrochlorothiazid mit dem ACE-Hemmer Enalapril verglich, die Ergebnisse des Berichts A05-09 verändert hätte, wird nachfolgend dargestellt: Für einen Vergleich Diuretika vs. ACE-Hemmer wären dann die Ergebnisse aus 2 Studien in die Nutzenbewertung eingegangen. Wenn man nun bezüglich der fazitrelevanten Endpunkte „Gesamtmortalität“, „Myokardinfarkt“, „Insult“ und „Herzinsuffizienz“ eine Meta-Analyse rechnete, bliebe das Ergebnis für die Gesamtmortalität unverändert (RR 1,0; 95 %-KI [0,95; 1,07]; I^2 = 0 %, p = 0,43). Da in ALLHAT keine reinen Daten zum Myokardinfarkt vorlagen, konnte für den Endpunkt „Myokardinfarkt“ keine Meta-Analyse durchgeführt werden. In der ANBP-2 war die Rate an Myokardinfarkten signifikant zugunsten der ACE-Hemmer-Gruppe reduziert (HR 0,68; 95 %-KI [0,47; 0,98]; p = 0,04). Für das Therapieziel „Insult“ bliebe das Ergebnis der Meta-Analyse unverändert signifikant zugunsten des Diuretikums (RR 0,89; 95 %-KI [0,80; 0,99]; I^2 = 0 %, p = 0,55). Für den Endpunkt „Herzinsuffizienz“ käme es unter Hinzunahme der ANBP-2-Studie zu einer hohen Heterogenität (I^2 = 66,2 %, p = 0,085), sodass eine gepoolte Analyse nicht sinnvoll wäre. Die Schätzer der beiden Studien weisen in gegenläufige Richtungen, wobei lediglich in der ALLHAT-Studie ein statistisch signifikanter Effekt zugunsten des Diuretikums beobachtet wurde. In der ANBP-2-Studie wurde kein signifikanter Unterschied zum Endpunkt „Herzinsuffizienz“ beobachtet.

Kurz nach der Veröffentlichung des Vorberichts 2.0 wurde die ACCOMPLISH-Studie [127] publiziert, wobei von den Stellungnehmenden angeregt wurde, diese in den Bericht zu inkludieren. In dieser Studie wurde bei einer Population mit hohem kardiovaskulären Risiko mit einer Kombination aus Benazepril und Amlodipin versus der Kombination aus Benazepril und Hydrochlorothiazid begonnen. Diese Studie entspricht daher nicht den Einschlusskriterien des vorliegenden Berichts, in dem Monosubstanzen am Beginn einer antihypertensiven Therapie verglichen werden. Es war, wie bereits im Hintergrund des Berichts festgehalten, nicht Gegenstand des vorliegenden Berichts die primäre Kombinationstherapie zu bewerten. Aus den Ergebnissen einer primären Kombinationstherapie auf die Wertigkeit der Einzelsubstanzen in der initialen Monotherapie zu schließen, ist nicht möglich, da es sich um unterschiedliche Strategien bei unterschiedlichen Patientenkollektiven handelt.Die generelle Frage, ob es denn patientenrelevante Endpunktstudien gibt, die die Kombinationstherapie mit dem Beginn einer Monotherapie vergleichen, wurde in der wissenschaftlichen Erörterung zum Vorbericht 2.0 am 11.12.2008 diskutiert und von den anwesenden Stellungnehmenden verneint.

Im April 2008 wurde die ONTARGET-Studie [128] publiziert, die laut den Stellungnehmenden ebenso in die Nutzenbewertung hätte aufgenommen werden sollen. In der Studie wurden der Angiotensin-II-Antagonist Telmisartan mit dem ACE-Hemmer Ramipril sowie einer Kombination aus Telmisartan und Ramipril bei Hochrisiko-Patienten mit vorbestehender kardio-, zerebro- oder peripher vaskulärer Erkrankung oder vorbestehendem Diabetes mellitus, jeweils mit bereits vorhandenen Endorganschäden, allerdings ohne Anzeichen einer Herzinsuffizienz. Da in diese Studie ein größerer Anteil (> 30 %) von Patienten ohne eine vorbestehende Hypertonie aufgenommen wurde, konnte sie nicht in den vorliegenden Bericht eingeschlossen werden, zumal auch keine Definition für eine vorbestehende Hypertonie den Publikationen entnommen werden konnte. Eine eigenständige Subgruppen-Analyse zu Patienten mit vorbestehender Hypertonie gemäß den Kriterien des vorliegenden Berichts ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht publiziert.

In den Stellungnahmen wurde ebenso kritisiert, dass es sich bei der MAPHY-Studie [129] um keine Post-hoc-Analyse – wie im Vorbericht berichtet – handle, sondern um eine prospektiv geplante Verlängerung der HAPPHY-Studie [56] in den Zentren, welche im Beta-Blocker-Arm die Substanz Metoprolol eingesetzt hatten. Dem ist entgegenzuhalten, dass z. B. NICE den Ausschlussgrund einer Post-hoc-Analyse angegeben hatte, und im Vorbericht lediglich jener von NICE erwähnte Ausschlussgrund wiedergegeben wurde. Die MAPHY-Studie war bei der Erarbeitung des Berichts im Hinblick auf Datenkonsistenz zwischen den Publikationen und für den Überblick über eine verwirrende Studienkonstellation wertvoll, wird aber nicht als eigenständige Studie gewertet, da sie weder die Einschlusskriterien als eigenständige Studie (Doppelpublikation) erfüllt noch eine relevante Subgruppe darstellt.

Wie bereits in den Stellungnahmen zum Berichtsplan und zum Vorbericht 1.0 wurde nun auch für den Vorbericht 2.0 kritisiert, dass die IDNT-Studie [130] zu Unrecht ausgeschlossen worden sei, denn lt. Einschlusskriterium müssten die Patienten entweder einen Blutdruck von > 135/85 mmHg oder eine antihypertensive Vorbehandlung haben. Zusätzlich sei der mittlere Blutdruck bei Studienbeginn in den einzelnen Behandlungsgruppen mit 160/87 mmHg in der Irbesartangruppe, 159/87 mmHg in der Amlodipingruppe und 158/87 mmHg in der Placebogruppe wesentlich höher als gefordert. Diese Studie wurde gemäß der vordefinierten Einschlusskriterien mit dem Ausschlussgrund E1 „keine Patienten mit dauerhafter Erhöhung der Blutdruckwerte“ ausgeschlossen, da nicht davon ausgegangen werden kann, dass entsprechend den Einschlusskriterien in der IDNT-Studie alle Patienten auch tatsächlich entweder antihypertensiv vorbehandelt waren oder tatsächlich Blutdruckwerte ≥ 140 mmHg systolisch und / oder ≥ 90 mmHg diastolisch aufwiesen.

Dass die ASCOT-Studie [85] nicht in den Bericht eingeschlossen wurde, wurde neuerlich kritisiert. Da jedoch, wie bereits in der Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan des vorliegenden Berichts erläutert wurde, vom Einschlusskriterium der identischen Eskalation nicht abgewichen wurde, konnte die ASCOT-Studie aufgrund eines wesentlich (> 5 %)

abweichenden Eskalationsschemas der antihypertensiven Therapie zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe nicht eingeschlossen werden.

6.8.5 Bewertung der Studien- und Publikationsqualität

Es wurde von Stellungnehmenden zum Vorbericht 2.0 kritisiert, dass die Studienqualitätseinstufung im Vergleich zum Vorbericht 1.0 variiere, und auch, dass die ALLHAT-Studie als Studie ohne Mängel eingestuft werde, obwohl unklare bzw. inkonsistente Aussagen in verschiedenen Publikationen getroffen und diverse schwerwiegende Mängel in der Fachwelt ausgiebig diskutiert worden seien. Hierzu gab es in der wissenschaftlichen Erörterung vom 11.12.2008 eine Diskussion mit den Stellungnehmenden, bei der vonseiten des IQWiG festgestellt wurde, dass bei derart kritischer Qualitätsbewertung alle Studien grobe Mängel hätten, nicht zuletzt auch, da Studienberichte, die von der Industrie kommen, den Publikationen teils erheblich widersprechen. Es wurde daher immer die Gesamtheit der vorhandenen Informationen einbezogen, um dann – wie in der Nutzenbewertung transparent dargestellt – eine gemeinsame Studien- und Publikationsbewertung vornehmen zu können (siehe Tabelle 8).

6.8.6 Ergebnisse zu Therapiezielen

Anwendbarkeit der Ergebnisse auf therapienaive Patienten

Es wurde in einigen Stellungnahmen diskutiert, ob die Ergebnisse aus Studien mit Therapieumstellung auch für therapienaive Patienten gelten. Eine Verschleppung des Effektes der Vortherapien über einen langen Zeitraum ist aufgrund der gewählten Mindeststudiendauer unwahrscheinlich, sodass es im Sinne der Fragestellung für die Bewertung der Therapie der ersten Wahl unerheblich ist, ob Patienten bereits eine antihypertensive Vortherapie erhielten oder nicht.

Interpretation der Ergebnisse zum Endpunkt Herzinsuffizienz

Bezüglich des Endpunkts „Herzinsuffizienz“ in der ALLHAT Studie wurden in den Stellungnahmen im Wesentlichen 2 Punkte kritisiert.

Zum ersten sei der Endpunkt „Herzinsuffizienz“ in der ALLHAT Studie nicht prospektiv formuliert gewesen. Dem ist entgegenzuhalten, dass bereits im Studienprotokoll [131] der Endpunkt „Herzinsuffizienz“ prospektiv definiert war und es entgegen der Aussagen mancher Stellungnehmenden auch für die Diagnose der Herzinsuffizienz nicht ausreichte, wenn lediglich Knöchelödeme vorhanden waren. Den ALLHAT-Autoren war somit offenbar bewusst, dass auch nichtkardiale Ursachen für das Auftreten von Knöchelödemen infrage kommen können. Zudem gab es nach der Hauptpublikation von ALLHAT bereits heftige Kritik an diesem Endpunkt von einigen Fachexperten, sodass in einer Validierungsstudie eine neuerliche verblindete Überprüfung der Originaldaten zum Endpunkt „Herzinsuffizienz“

durchgeführt wurde. Diese zeigte eine gute Validität des Endpunktes und bestätigte das höhere Risiko für Herzinsuffizienz in der Kalziumantagonisten- und der ACE-Hemmer-Gruppe gegenüber der Diuretikagruppe [132].

Der zweite häufig vorgebrachte Kritikpunkt war, dass viele Patienten mit bereits latent vorhandener Herzinsuffizienz in der Studie eingeschlossen gewesen seien, die von einer Diuretikatherapie besonders profitiert hätten. Unterschiede in der Häufigkeit der Diagnose Herzinsuffizienz seien auf die ersten Monate nach Umsetzen der Patienten auf die Studienmedikation beschränkt gewesen und jenseits des ersten Jahres sei ein vollständiger Angleich der ACE-Hemmergruppe an den Verlauf der Diuretikagruppe erfolgt. In der ALLHAT Studie wurden sowohl Patienten, die wegen einer symptomatischen Herzinsuffizienz behandelt oder hospitalisiert waren, als auch jene mit einer bekannten Ejektionsfraktion < 35 % ausgeschlossen, sodass man davon ausgehen kann, dass bei Patienten mit einer durch das Diuretikum „kaschierten“ Herzinsuffizienz diese maximal einer NYHA-1-Klassifizierung entsprach, die definitionsgemäß klinisch nicht diagnostiziert werden kann. Aufgrund dieser Kritik wurden weitere Studien, die Diuretika mit Kalziumantagonisten vergleichen, daraufhin gesichtet, ob der Vorteil der Diuretikagruppe hinsichtlich der Herzinsuffizienz in der ALLHAT Studie stärker ausgeprägt war als in den anderen Vergleichsstudien. Alle Vergleichsstudien zeigten ein weitgehend homogenes Ergebnis (Abbildung 23), und wenn tatsächlich viele „kaschierte“ herzinsuffiziente Patienten in der ALLHAT-Studie gewesen wären, hätte der vorteilhafte Effekt des Diuretikums in dieser Studie stärker als in den Vergleichsstudien gewesen sein müssen.

Eine mögliche Erklärung für einen günstigen Effekt der Diuretika in Hinblick auf symptomatische Herzinsuffizienzen gerade in den ersten Behandlungsmonaten könnte sein, dass ein protektiver Effekt rascher eintritt als unter ACE-Hemmer-Behandlung und Herzinsuffizienzen daher zunächst seltener auftreten, was auch als patientenrelevant zu werten ist.

Interpretation der Ergebnisse zur Diabetesinzidenz

In den Stellungnahmen zum Vorbericht 2.0 wird angemerkt, dass dem nicht zugestimmt werden könne, dass eine valide Interpretation der Ergebnisse zur Diabetesinzidenz in der ALLHAT-Studie für den Vergleich Diuretikum vs. ACE-Hemmer nicht möglich sei. Wie im Abschnitt 5.3.7.1 ausführlich erläutert gingen in die Auswertungen zur Diabetesinzidenz in der ALLHAT-Studie je nach Analyse und Zeitpunkt maximal ca. 50 % bis weniger als 30 % der eigentlich zu betrachtenden Patienten ein. Dies stellt eine erhebliche Verletzung des ITT-Prinzips dar. Gemäß internationaler Einschätzung werden bereits Auswertungen, die auf weniger als 80 % der infrage kommenden Patienten beruhen, als nicht mehr valide angesehen [133].

Es wurde kritisiert, dass die Diabetesentwicklung nicht metaanalytisch dargestellt wurde. Dem ist entgegenzuhalten, dass auch eine Meta-Analyse, so sie möglich gewesen wäre, die

Ergebnisse zur Diabetesinzidenz nicht verändert hätte. Neuerlich wurde von den Stellungnehmenden kritisiert, dass die Wichtigkeit der Thematik der Diabetesinzidenz unter Diuretika im Bericht nicht ausreichend und neutral diskutiert worden sei. Viele der von den Stellungnehmenden vorgebrachten Argumente zur Diabetesinzidenz haben allerdings nicht den Ergebnisteil des Berichts betroffen, sondern bezogen sich auf die Diskussion im Bericht. Es ist ein Faktum, dass eine bestimmte Diuretikatherapie zu einer Zunahme der Diabetesinzidenz führen kann, und es kann hypothetisch angenommen werden, dass diese geringradige Blutzuckererhöhung nicht in einem erhöhten kardiovaskulären Risiko resultiert. Hypothesengenerierungen sind legitimer Bestandteil einer Diskussion, weswegen keine ergänzenden Änderungen im Bericht vorgenommen wurden.

Sonstige unerwünschte Arzneimittelwirkungen

Zu diesem Abschnitt wird in den Stellungnahmen kritisiert, dass zwischen den Begriffen „unerwünschte Arzneimittelwirkungen“ und „unerwünschte Ereignisse“ keine Abgrenzung erfolge und daher suggeriert werde, dass es sich bei den diskutierten Ereignissen stets um unerwünschte Arzneimittelwirkungen handle. Ergänzend wurde nun in der Einleitung des Abschnittes zu sonstigen unerwünschten Arzneimitteln (Abschnitt 5.3.7) festgehalten, dass unerwünschte Ereignisse mit unerwünschten Arzneimittelwirkungen nicht gleichzusetzen sind.

Des Weiteren wurde in den Stellungnahmen kritisiert, dass sich zwar die Ergebnisse der LIFE-Studie zu den unerwünschten Ereignissen korrekt wiederfänden, jedoch in der Zusammenschau der Ergebnisse diese nicht mehr dargestellt würden und ins Fazit aufzunehmen seien. Die Ergebnisse der Therapieabbrüche werden nun im Abschlussbericht in der Zusammenfassung der unerwünschten Ereignisse ergänzend dargestellt.

Interpretation der Ergebnisse der VALUE-Studie

In den Stellungnahmen wurde angemerkt, dass die Interpretation der VALUE-Studie im Hinblick auf den Myokardinfarkt nicht fundiert erscheine, da die schnellere Blutdrucksenkung der Patienten in der Amlodipin-Gruppe für die knappe Signifikanz zu ungunsten von Angiotensin-II-Rezeptorantagonisten sicherlich in hohem Maße mitverantwortlich sei und die Unterschiede somit keinesfalls alleine einen Beleg für eine Unterlegenheit der Angiotensin-Rezeptor-Blocker darstellten. Als Beleg für diese Aussage wurde von den Stellungnehmenden eine Publikation von Weber et al. [134] zitiert, bei der in einer Analyse durch Paarbildung die Geschwindigkeit der Blutdrucksenkung als Einflussfaktor ausgeschlossen wurde und dann der Unterschied zwischen den beiden Behandlungsgruppen für den Endpunkt „Myokardinfarkt“ nicht mehr gegeben war. In der VALUE-Studie wurde in beiden Behandlungsgruppen auf den gleichen Blutdruckzielwert therapiert, was jedoch im Verlauf der Studie nicht gleich gut gelungen war: Am Studienende bestand ein signifikanter Unterschied in den erreichten Blutdruckwerten zugunsten des Kalziumantagonisten, welcher auch im Endpunkt „Myokardinfarkt“ begünstigt war. In der Auswertung von Weber et al. [134] wurden 5006

matched pairs gebildet, die hinsichtlich des systolischen Blutdrucks, Alters, Geschlechts und des Vorhandenseins einer KHK vergleichbar waren. Dies waren ca. 65,7 % von den insgesamt 15 245 Patienten, die in die Studie eingeschlossen wurden. Es handelte sich um eine Post-hoc-Auswertung und die ursprüngliche Aussage der randomisierten kontrollierten Studie kann nicht widerlegt werden. Der Kalziumantagonist ist bei gleicher Blutdruckzielvorgabe offensichtlich dem Angiotensin-II-Antagonisten überlegen, selbst wenn es sich um einen reinen Blutdruckeffekt handeln könnte. Es ist wichtig zu betonen, dass es sich hier um eine doppelt verblindete Studie handelte; es ergaben sich keine Hinweise darauf, dass dier Therapie mit dem Angiotensin-II-Antagonisten unterdosiert war.

6.8.7 Wirkstoffe und Wirkstoffgruppen

Von den Stellungnehmenden wurde weiter kritisiert, dass innerhalb des Vorberichts 2.0 zwar auf mögliche Unterschiede zwischen den Wirkstoffen innerhalb einer Wirkstoffklasse eingegangen werde, dass sich jedoch diese Überlegungen in den Schlussfolgerungen des Berichts nicht wiederfänden. Ziel des vorliegenden Berichts war es, einen detaillierten Überblick über die derzeit vorhandene relevante Literatur zu geben und auch mögliche Aspekte wie Hinweise auf das Fehlen oder das Vorhandensein von Klasseneffekten im Abschnitt „Ergebnisse zu den Therapiezielen“ zu diskutieren. Die Zusammenfassung entspricht einer Komprimierung der vorhandenen Ergebnisse und Bewertungen und ist mit einer tabellarischen Übersicht der Ergebnisse zu Hypertoniefolgekomplikationen in den einzelnen Studien (Tabelle 34) unterlegt. Eine weitere Kürzung auf die am meisten relevanten Fakten erfolgt schließlich im Fazit. Dieses Vorgehen entspricht auch dem anderer Berichte wie z. B. jenem des NICE und auch jenem der Deutschen Hochdruckliga. Die in der wissenschaftlichen Erörterung anwesenden Vertreter der Deutschen Hochdruckliga verneinten z. B. auch die Frage, ob sie denn Chlorthalidon als Wirkstoff in den Leitlinien explizit unter den Diuretika hervorgehoben hätten. Sie erläuterten weiter, dass auch für die anderen Antihypertensiva zur Ersttherapie keine Präferenz für einen der Wirkstoffe innerhalb der Wirkstoffgruppen gemacht wurde. Dieser Diskussion folgend wurden nun aber die einzelnen in den Studien verwendeten Wirkstoffe, welche in patientenrelevanten Endpunktstudien eingesetzt wurden, explizit genannt.

Sowohl in den Stellungnahmen als auch in der wissenschaftlichen Erörterung zum Vorbericht 2.0 wurde die Fragestellung diskutiert, ob Hydrochlorothiazid und Chlorthalidon gegenseitig austauschbare Diuretika seien oder aber bedeutsame Unterschiede aufwiesen. Von Teilnehmern der wissenschaftlichen Erörterung wurde das Chlorthalidon als ein sehr effektives Diuretikum mit langer Halbwertszeit bewertet, welches auch in den Nachtstunden den Blutdruck im Gegensatz zum Hydrochlorothiazid ausreichend senke. Hierzu wurde die Studie von Ernst [89] zitiert, in der in einem 8-wöchigen Vergleich zwischen Chlorthalidon und Hydrochlorothiazid gezeigt wurde, dass Chlorthalidon bezüglich der nächtlichen und der 24-Stunden-Blutdrucksenkung signifikant überlegen war. Diese Information wurde nun auch in der Diskussion in Abschnitt 6.3 ergänzt.

6.8.8 Abgrenzung zu Leitlinien

Von einigen Stellungnehmenden wurde angemerkt, dass der Bericht von den Empfehlungen wichtiger Leitlinien unangemessen abweiche. Wir ergänzen nun unter Kapitel 2 „Ziele der Untersuchung“: „Eine Leitlinie für die Behandlung mit Arzneimitteln zu erstellen, ist nicht Ziel dieser Nutzenbewertung, die sich auf eine definierte Fragestellung konzentriert und daher zu den beschriebenen methodischen Festlegungen kommt.“Empfehlungen im Sinne von Leitlinien sind nicht beabsichtigt, obwohl die Ergebnisse als Basis für Empfehlungen von Leitlinienerstellern herangezogen werden können.

6.8.9 Netzwerk-Meta-Analyse

Es wurde der Nichteinbezug von placebokontrollierten Studien in den Netzwerk-Meta-Analysen bemängelt, da dadurch Evidenz für indirekte Vergleiche verloren gehe. Laut den Methoden des Instituts werden für die eigentliche Nutzenbewertung in erster Linie Ergebnisse aus direkten Vergleichsstudien herangezogen. Die Ergebnisse der Netzwerk-Meta-Analyse wurden ergänzend und nur explorativ in die Diskussion aufgenommen und hätten auch in keinem Fall – wahrscheinlich auch nicht unter Einbeziehung von placebokontrollierten Studien – die Ergebnisse des Berichts verändert.

6.8.10 Hinweise in den Stellungnahmen zum Fazit

In den Stellungnahmen zum Vorbericht 2.0 wurde kritisiert, dass bei der Nennung der für die einzelnen Wirkstoffgruppen verfügbaren Vergleichsstudien auf die Studien- und Publikationsqualität nicht eingegangen werde. Konkret sei nicht ersichtlich, dass alle Studien, die mit einem Angiotensin-II-Antagonisten durchgeführt wurden, ohne grobe Mängel bewertet würden. Es wurde vorgeschlagen im Fazit folgende Passage zu streichen:

„Für die Angiotensin-II-Antagonisten lagen insgesamt die wenigsten direkten Vergleichsstudien vor. Insgesamt wurden nur 3 relevante Studien zu dieser Wirkstoffgruppe identifiziert.“ Darauf wurde insofern eingegangen, als zum einen die zusammenfassende Darstellung der Studien- und Publikationsqualität in Abschnitt 5.6.2 um die Zuordnung der Studien ohne grobe Mängel zu den unterschiedlichen Wirkstoffgruppen ergänzt wurde.

Von einigen Stellungnehmenden wurde angemerkt, dass die Patientenkollektive einzelner Studien nicht der Gesamtpopulation entsprächen. Deshalb seien einerseits solche Ergebnisse nicht auf die Allgemeinheit übertragbar, andererseits würden aber auch die allgemeinen Aussagen in der vorliegenden Nutzenbewertung nicht uneingeschränkt für Patienten mit Komorbiditäten wie etwa Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz, Atherosklerose und Herzinsuffizienz gelten. In den inkludierten Studien wurden Patienten mit unterschiedlichen Komorbiditäten eingeschlossen und repräsentieren damit unterschiedliche Patienten-populationen, z. B. Patienten mit Diabetes mellitus oder Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt. Wenn die Frage der „Compelling Indications“ hinsichtlich der

antihypertensiven Therapie beantwortet werden soll, wäre dies eine neue Fragestellung mit einer neuen systematischen Literatursuche. Wir können nur eine Empfehlung hinsichtlich einer antihypertensiven Therapie abgeben, die für eine Mehrzahl der Patienten mit essentieller Hypertonie zutreffend ist. Die Empfehlung kann nicht für jeden einzelnen Patienten mit individuellen Komorbiditäten gelten. Eine individuelle maßgeschneiderte Therapie-Empfehlung hinsichtlich der 5 Wirkstoffgruppen für jeden Patienten, die auch auf Studien basiert, wird es auch in Zukunft nicht geben. Dieser Bericht widerspricht aber ausdrücklich nicht dem Anliegen, Patienten mit einer individuell zugeschnittenen Therapie zu behandeln, was schließlich auch vom behandelnden Arzt erwartet wird.

6.8.11 Schlussfolgerungen aus der Gesamtschau der Studien

Diuretika sind als einzige Wirkstoffgruppe bei der Reduktion der Hypertoniefolgekomplikationen keiner anderen Wirkstoffgruppe unterlegen und weisen in einzelnen Aspekten Vorteile gegenüber ACE-Hemmern und Kalziumantagonisten auf. Allerdings lagen nicht für alle Wirkstoffgruppen und Fragestellungen Daten aus direkten Vergleichsstudien mit allen übrigen 4 Wirkstoffgruppen vor. Als am besten untersucht können die Diuretika und die Kalziumantagonisten angesehen werden.

In der Gesamtschau der Ergebnisse können Diuretika in der Regel als Therapie der ersten Wahl im Sinne der Fragestellung des vorliegenden Berichts angesehen werden, wobei individuelle Patientenbesonderheiten wie Komorbiditäten und Alter zu berücksichtigen sind.

Aus den vorliegenden Daten lassen sich darüber hinaus folgende Schlussfolgerungen treffen:

Für die *Diuretika* waren mit Ausnahme der Angiotensin-II-Antagonisten Vergleichsstudien zu allen in dem vorliegenden Bericht untersuchten Wirkstoffgruppen vorhanden (insgesamt 9 Vergleiche aus 8 Studien). In den Studien verwendete Diuretika waren Bendroflumethiazid, Chlorthalidon, Co-Amilozid und Hydrochlorothiazid.

- Im Vergleich mit Beta-Blockern gibt es keinen Hinweis auf einen Zusatznutzen einer der Wirkstoffgruppen.
- Im Vergleich mit ACE-Hemmern liegt ein Hinweis aus einer Studie auf einen Zusatznutzen bezüglich des Herzinsuffizienzrisikos vor. Darüber hinaus liegt gegenüber ACE-Hemmern ein Hinweis auf einen Zusatznutzen der Diuretika hinsichtlich des Insultrisikos bei der Gruppe der Schwarzen vor; bei der Gruppe der Nichtschwarzen zeigt sich dieser Hinweis nicht.
- Im Vergleich mit Kalziumantagonisten ist der Zusatznutzen der Diuretika hinsichtlich des Risikos für eine Herzinsuffizienz belegt.

In Bezug auf die *Beta-Blocker* wurden Studien zu allen in dem vorliegenden Bericht untersuchten Wirkstoffgruppen eingeschlossen (insgesamt 7 Studien). In den Studien verwendete Beta-Blocker waren Atenolol, Metoprolol und Propanolol.

- Im Vergleich mit Diuretika gibt es keinen Hinweis auf einen Zusatznutzen einer der Wirkstoffgruppen.
- Im Vergleich mit ACE-Hemmern gibt es einen Hinweis darauf, dass bei der Gruppe der Schwarzen die Lebensqualität unter ACE-Hemmer-Behandlung höher ist; für die Gruppe der Nichtschwarzen liegen zu dieser Zielgröße keine ausreichenden Daten vor.

- Im Vergleich mit Kalziumantagonisten gibt es keinen Hinweis auf einen Zusatznutzen einer der Wirkstoffgruppen.

- Im Vergleich mit Angiotensin-II-Antagonisten gibt es einen Hinweis darauf, dass die Angiotensin-II-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus einen Zusatznutzen gegenüber Beta-Blockern hinsichtlich der Zielgrößen „Mortalität“ und „Herzinsuffizienz“ haben; für Patienten ohne Diabetes mellitus gibt es solch einen Hinweis nicht. Für die Gruppe der Schwarzen liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Beta-Blockern gegenüber Angiotensin-II-Antagonisten bezüglich der Gesamtrate der Insulte vor; für die Gruppe der Nichtschwarzen gibt es demgegenüber einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der Angiotensin-II-Antagonisten hinsichtlich der Insultrate.

Für die *ACE-Hemmer* lagen bis auf die Angiotensin-II-Antagonisten Vergleichsstudien zu allen in dem vorliegenden Bericht untersuchten Wirkstoffgruppen vor (insgesamt 6 Vergleiche aus 5 Studien). In den Studien verwendete ACE-Hemmer waren Captopril, Enalapril, Imidapril, Lisinopril und Ramipril.

- Im Vergleich mit Diuretika liegt ein Hinweis darauf vor, dass die Diuretika einen Zusatznutzen bezüglich des Herzinsuffizienzrisikos haben. Zudem gibt es bei der Gruppe der Schwarzen einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der Diuretika hinsichtlich des Insultrisikos; bei der Gruppe der Nichtschwarzen zeigt sich dieser Hinweis nicht.

- Im Vergleich mit Beta-Blockern gibt es einen Hinweis darauf, dass bei der Gruppe der Schwarzen die Lebensqualität unter ACE-Hemmer-Behandlung höher ist; für die Gruppe der Nichtschwarzen liegen zu dieser Zielgröße keine ausreichenden Daten vor.

- Im Vergleich mit Kalziumantagonisten gibt es einen Beleg für einen Zusatznutzen der ACE-Hemmer hinsichtlich des Risikos für eine Herzinsuffizienz. Bezüglich des Insultrisikos gibt es demgegenüber einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der Kalziumantagonisten bei Frauen jeder Ethnie (Gruppe der Schwarzen bzw. Gruppe der Nichtschwarzen) sowie schwarzen Männern. Bei Patienten mit Diabetes mellitus gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der ACE-Hemmer hinsichtlich des Myokardinfarktrisikos.

Für Kalziumantagonisten waren Vergleichsstudien für alle in dem vorliegenden Bericht untersuchten Wirkstoffgruppen vorhanden (insgesamt 11 Vergleiche aus 10 Studien). In den Studien verwendete Kalziumantagonisten waren Amlodipin, Isradipin, Lacidipin, Nifedipin, Nisoldipin, Nitrendipin und Verapamil.

- Im Vergleich mit Diuretika ist der Zusatznutzen der Diuretika hinsichtlich des Risikos für eine Herzinsuffizienz belegt.

- Im Vergleich mit Beta-Blockern gibt es keinen Hinweis auf einen Zusatznutzen einer der Wirkstoffgruppen.

- Im Vergleich mit ACE-Hemmern gibt es einen Beleg für einen Zusatznutzen der ACE-Hemmer hinsichtlich des Risikos für eine Herzinsuffizienz. Bezüglich des Insultrisikos gibt es demgegenüber einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der Kalziumantagonisten bei Frauen jeder Ethnie (Gruppe der Schwarzen bzw. Gruppe der Nichtschwarzen) sowie schwarzen Männern. Bei Patienten mit Diabetes mellitus gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der ACE-Hemmer hinsichtlich des Myokardinfarktrisikos.

- Im Vergleich mit Angiotensin-II-Antagonisten gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der Kalziumantagonisten hinsichtlich des Myokardinfarktrisikos. Demgegenüber gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der Angiotensin-II-Antagonisten hinsichtlich des Risikos für eine Herzinsuffizienz.

Für die *Angiotensin-II-Antagonisten* lagen insgesamt 3 direkte Vergleichsstudien vor. Es lagen keine Vergleichsstudien mit Diuretika oder ACE-Hemmern vor. In den Studien verwendete Angiotensin-II-Antagonisten waren Eprosartan, Losartan und Valsartan.

- Im Vergleich mit Beta-Blockern gibt es einen Hinweis darauf, dass die Angiotensin-II-Antagonisten bei Patienten mit Diabetes mellitus einen Zusatznutzen hinsichtlich der Zielgrößen „Mortalität“ und „Herzinsuffizienz“ haben; für Patienten ohne Diabetes mellitus gibt es solch einen Hinweis nicht. Für die Gruppe der Schwarzen liegt ein Hinweis auf einen Zusatznutzen von Beta-Blockern gegenüber Angiotensin-II-Antagonisten bezüglich der Gesamtrate der Insulte vor; für die Gruppe der Nichtschwarzen gibt es demgegenüber einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der Angiotensin-II-Antagonisten hinsichtlich der Insultrate.

- Im Vergleich mit Kalziumantagonisten gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der Kalziumantagonisten hinsichtlich des Myokardinfarktrisikos. Demgegenüber gibt es einen Hinweis auf einen Zusatznutzen der Angiotensin-II-Antagonisten hinsichtlich des Risikos für eine Herzinsuffizienz.

Hinsichtlich der Diabetesinzidenz zeigen die Daten einen Hinweis auf einen positiven Effekt der Kalziumantagonisten gegenüber den Diuretika, der Angiotensin-II-Antagonisten gegenüber den Beta-Blockern und den Kalziumantagonisten sowie bei der Gruppe der Schwarzen der ACE-Hemmer gegenüber Beta-Blockern. Ein Zusatznutzen oder Schaden kann aus diesen Ergebnissen, zumal es sich lediglich um Änderungen der Laborwerte handelt, jedoch nicht abgeleitet werden. Darüber hinaus scheint auch bei den Patienten, die im Studienverlauf unter Diuretikatherapie einen Diabetes mellitus entwickelten, zumindest für die Dauer der Studie kein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines schwerwiegenden patientenrelevanten Endpunktes vorhanden zu sein. Für Beta-Blocker fehlen diesbezügliche Daten.

7 Fazit

Diuretika sind als einzige Wirkstoffgruppe bei der Reduktion der Hypertonie-folgekomplikationen keiner anderen Wirkstoffgruppe unterlegen und weisen in einzelnen Aspekten Zusatznutzen gegenüber anderen Antihypertensiva auf. In der Gesamtschau der Ergebnisse können Diuretika daher in der Regel als Therapie der ersten Wahl im Sinne der Fragestellung des vorliegenden Berichts angesehen werden.

8 Liste der eingeschlossenen Studien

AASK 2002-2006

Gassman JJ, Greene T, Wright JT Jr, Agodoa L, Bakris G, Beck GJ 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 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.

Norris K, Bourgoigne J, Gassman J, Hebert L, Middleton J, Phillips RA et al. Cardiovascular outcomes in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Trial. Am J Kidney Dis 2006; 48(5): 739-751.

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.

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.

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 Nagel N, Estacio RO, Feig PU, MacCarthy EP, Lukken NJ 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

ALLHAT Officers and Coordinators. 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.

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.

Davis BR, Cutler JA, Gordon DJ, Furberg CD, Wright JT Jr, Cushman WC 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 VV, Cushman WC, Ford CE, Bettencourt J 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.

Leenen FH, Nwachuku CE, Black HR, Cushman WC, Davis BR, Simpson LM et al. Clinical events in high-risk hypertensive patients randomly assigned to calcium channel blocker versus angiotensin-converting enzyme inhibitor in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. Hypertension 2006; 48(3): 374-384.

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.

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.

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.

ELSA 2002

Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Neiss A, Mancia G, Dal Paid 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.

Zanchetti A, Hennig M, Baurecht H, Tang R, Cuspidi C, Carugo S et al. Prevalence and incidence of the metabolic syndrome in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) and its relation with carotid intima-media thickness. J Hypertens 2007; 25(12): 2463-2470.

HAPPHY 1987

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.

INSIGHT 2000-2004

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.

De Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR, Brown MJ, Castaigne A, Mancia G 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.

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.

Mancia G, Ruilope L, Palmer C, Brown M, Castaigne A, De Leeuw P 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 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 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 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.

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.

Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB, Julius S, Aurup P, Edelman J 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 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.

Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Wachtell K, Dahlöf B et al. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. J Hypertens 2002; 20(9): 1879-1886.

MIDAS 1996

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.

MOSES 2005

Lüders S. Principal results of a prospective randomised controlled study: morbidity and mortality after stroke; eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention (MOSES). J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2005; 6(Suppl 1): S12-S15.

Schrader J, Lüders 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.

Schrader J, Hammersen F, Lüders S, Kulschewski A, Plate K, Berger J et al. Morbidität und Mortalität nach Schlaganfall bei Patienten mit Diabetes mellitus (MOSES). Journal für Hypertonie 2006; 10(2): 9-12.

MRC-O 1985

Medical Research Council Working Party. 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.

MRC-TMH 1992

Medical Research Council Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. BMJ 1992; 304(6824): 405-412

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

UK Prospective Diabetes Study Group. 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 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 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. Berlin: RKI; 2006. URL: http://www.gbe-bund.de/gbe10/owards.prc_show_pdf?p_id=9965&p_sprache=D&p_uid=gast&p_aid=84472337&p_lfd_nr=1.

2. Statistisches Bundesamt. Vorzeitige Sterblichkeit (Anzahl, Dichte, verlorene Lebensjahre - mit/ohne Altersstandardisierung, Tod unter 65/70 Jahren - ab 1998); Gliederungsmerkmale: Jahre, Region, Geschlecht, ICD-10, Art der Standardisierung [Online]. In: Informationssystem der Gesundheitsberichterstattung des Bundes. 10.07.2009 [Zugriff am 10.07.2009]. URL: http://www.gbe-bund.de.

3. Thamm M. Blutdruck in Deutschland: Zustandsbeschreibung und Trends. 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. Mancia G, De Backer G, Dominiczak A, Cifkova R, Fagard R, Germano G et al. 2007 Guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). J Hypertens 2007; 25(6): 1105-1187.

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. ALLHAT Officers and Coordinators. 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 Officers and Coordinators. 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]. 08.06.1998 [Zugriff am 03.08.2005]. URL: http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/ANS00876.html.

15. Deutsche Hochdruckliga. Leitlinien für die Prävention, Erkennung, Diagnostik und Therapie der arteriellen Hypertonie [Online]. 22.11.2003 [Zugriff am 15.01.2008]. URL: http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/ll/046-001.htm.

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: management of hypertension in adults in primary care [Online]. 06.2006 [Zugriff am 07.07.2009]. (NICE clinical guidelines; Band 34). URL: http://www.nice.org.uk/nicemedia/pdf/CG034NICEguideline.pdf.

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": Auftrag A05-09 [Online]. 13.02.2006 [Zugriff am 08.07.2009]. URL: http://www.iqwig.de/download/A05-09_Berichtsplan_Amendment_1_Antihypertensive_Wirkstoffgruppen_als_Therapie_der_ersten_Wahl.pdf.

20. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Amendment 2 zum Berichtsplan „Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffe als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie": Auftrag A05/09 [Online]. 10.07.2006 [Zugriff am 08.07.2009]. URL: http://www.iqwig.de/download/A05-09_Berichtsplan_Amendment_2_Antihypertensive_Wirkstoffgruppen_als_Therapie_der_ersten_Wahl.pdf.

21. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie: Dokumentation und Würdigung der Stellungnahmen zum Berichtsplan 1.0; Auftrag A05-09 [Online]. 21.11.2007 [Zugriff am 08.07.2009]. URL: http://www.iqwig.de/download/A05-09_Dokumentation_und_Wuerdigung_der_Stellungnahmen_zum_Berichtsplan_Version_1_0.pdf.

22. Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. Vergleichende Nutzenbewertung verschiedener antihypertensiver Wirkstoffgruppen als Therapie der ersten Wahl bei Patienten mit essentieller Hypertonie: Berichtsplan; Auftrag A05-09; Version 2.0 [Online]. 21.11.2007 [Zugriff am 08.07.2009]. URL: http://www.iqwig.de/download/A05-09_Berichtsplan_Version_2_0_Antihypertensive_Wirkstoffgruppen_als_Therapie_der_ersten_Wahl.pdf.

23. Toto RD, Mitchell HC, Smith RD, Lee HC, McIntire D, Pettinger WA. "Strict" blood pressure control and progression of renal disease in hypertensive nephrosclerosis. Kidney Int 1995; 48(3): 851-859.

24. Stevens LA, Greene T, Levey AS. Surrogate end points for clinical trials of kidney disease progression. Clin J Am Soc Nephrol 2006; 1(4): 874-884.

25. 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.

26. Higgins JP, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG. Measuring inconsistency in meta-analyses. BMJ 2003; 327(7414): 557-560.

27. Koch A, Ziegler S. Meta-Analyse als Werkzeug zum Erkenntnisgewinn. Med Klin (Munich) 2000; 95(2): 109-116.

28. Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions: version 5.0.0. [Online]. 02.2008 [Zugriff am 13.06.2008]. URL: http://www.cochrane-handbook.org.

29. Lumley T. Network meta-analysis for indirect treatment comparisons. Stat Med 2002; 21(16): 2313-2324.

30. Lu G, Ades AE. Assessing evidence inconsistency in mixed treatment comparisons. J Am Stat Assoc 2006; 101(474): 447-459.

31. Nixon RM, Bansback N, Brennan A. Using mixed treatment comparisons and meta-regression to perform indirect comparisons to estimate the efficacy of biologic treatments in rheumatoid arthritis. Stat Med 2007; 26(6): 1237-1254.

32. 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.

33. 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.

34. 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.

35. 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.

36. 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.

37. Gassman JJ, Greene T, Wright JT Jr, Agodoa L, Bakris G, Beck GJ 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.

38. 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.

39. Norris K, Bourgoigne J, Gassman J, Hebert L, Middleton J, Phillips RA et al. Cardiovascular outcomes in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) trial. Am J Kidney Dis 2006; 48(5): 739-751.

40. 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.

41. 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.

42. 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.

43. 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.

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. 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.

46. Savage S, Johnson Nagel N, Estacio RO, Feig PU, MacCarthy EP, Lukken NJ 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.

47. 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.

48. Davis BR, Cutler JA, Gordon DJ, Furberg CD, Wright JT Jr, Cushman WC 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.

49. Grimm RH Jr, Margolis KL, Papademetriou V, V, Cushman WC, Ford CE, Bettencourt J 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.

50. Leenen FH, Nwachuku CE, Black HR, Cushman WC, Davis BR, Simpson LM et al. Clinical events in high-risk hypertensive patients randomly assigned to calcium channel blocker versus angiotensin-converting enzyme inhibitor in the antihypertensive and lipid-lowering treatment to prevent heart attack trial. Hypertension 2006; 48(3): 374-384.

51. 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.

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. 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.

55. Zanchetti A, Hennig M, Baurecht H, Tang R, Cuspidi C, Carugo S et al. Prevalence and incidence of the metabolic syndrome in the European Lacidipine Study on Atherosclerosis (ELSA) and its relation with carotid intima-media thickness. J Hypertens 2007; 25(12): 2463-2470.

56. 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.

57. De Leeuw PW, Ruilope LM, Palmer CR, Brown MJ, Castaigne A, Mancia G 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.

58. 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.

59. Mancia G, Ruilope L, Palmer C, Brown M, Castaigne A, De Leeuw P et al. Effects of nifedipine GITS and diuretics in isolated systolic hypertension: a subanalysis of the INSIGHT study. Blood Press 2004; 13(5): 310-315.

60. 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 (JMIC-B) subgroup analysis. Hypertens Res 2004; 27(7): 449-456.

61. Dahlöf B, Devereux R, De Faire U, Fyhrquist F, Hedner T, Ibsen H 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.

62. 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.

63. Kjeldsen SE, Dahlöf B, Devereux RB, Julius S, Aurup P, Edelman J 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.

64. Kjeldsen SE, Lyle PA, Kizer JR, Dahlöf B, Devereux RB, Julius S 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 (Greenwich) 2005; 7(3): 152-158.

65. Kizer JR, Dahlöf B, Kjeldsen SE, Julius S, Beevers G, De Faire U 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.

66. Lindholm LH, Ibsen H, Dahlöf B, Devereux RB, Beevers G, De Faire U 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.

67. Lindholm LH, Ibsen H, Borch-Johnsen K, Olsen MH, Wachtell K, Dahlöf B et al. Risk of new-onset diabetes in the Losartan Intervention For Endpoint reduction in hypertension study. J Hypertens 2002; 20(9): 1879-1886.

68. 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.

69. Lüders S. Principal results of a prospective randomised controlled study: morbidity and mortality after stroke; eprosartan compared with nitrendipine for secondary prevention (MOSES). J Renin Angiotensin Aldosterone Syst 2005; 6(Suppl 1): S12-S15.

70. Schrader J, Lüders 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.

71. Schrader J, Hammersen F, Luders S, Kulschewski A, Plate K, Berger J et al. Morbidität und Mortalität nach Schlaganfall bei Patienten mit Diabetes mellitus (MOSES). Journal für Hypertonie 2006; 10(2): 9-12.

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

73. 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.

74. MRC Working Party. Medical Research Council trial of treatment of hypertension in older adults: principal results. BMJ 1992; 304(6824): 405-412.

75. 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.

76. UK Prospective Diabetes Study Group. 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.

77. 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.

78. 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.

79. 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.

80. Ware J, Snow K, Kosinski M, Gandek B. SF-36 Health Survey manual and interpretation guide. Boston: Health Insitute, New England Medical Center; 1993.

81. Hays R. Rand-36 health status inventory. San Antonio: Psychological Corporation; 1998.

82. 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.

83. Messerli FH. Implications of discontinuation of doxazosin arm of ALLHAT. Lancet 2000; 355(9207): 863-864.

84. 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.

85. 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.

86. Blood Pressure Lowering Treatment Trialists' Collaboration. Effects of different regimens to lower blood pressure on major cardiovascular events in older and younger adults: meta-analysis of randomised trials. BMJ 2008; 336(7653): 1121-1123.

87. Brewster LM, Van Montfrans GA, Kleijnen J. Systematic Review: antihypertensive drug therapy in black patients. Ann Intern Med 2004; 141: 614-627.

88. 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.

89. Ernst ME, Carter BL, Goerdt CJ, Steffensmeier JJ, Phillips BB, Zimmerman MB et al. Comparative antihypertensive effects of hydrochlorothiazide and chlorthalidone on ambulatory and office blood pressure. Hypertension 2006; 47(3): 352-358.

90. 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.

91. 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.

92. 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.

93. 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(2): 188-192.

94. Tran K, Ho C, Noorani HZ, Cimon K, Hodgson A, Coyle D et al. Thiazide diuretics as first-line treatment for hypertension: meta-analysis and economic evaluation. Ottawa: Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2007. (Technology Report; Band 95). URL: http://cadth.ca/media/pdf/343_Thiazide-Diuretics-Hypertension_tr_e.pdf.

95. Wiysonge CS, Bradley H, Mayosi BM, Maroney A, Opie LH, Volmink J. Beta-blockers for hypertension (review). Cochrane Database Syst Rev 2007; (1): CD002003.

96. Elliott WJ, Meyer PM. Incident diabetes in clinical trials of antihypertensive drugs: a network meta-analysis. Lancet 2007; 369(9557): 201-207.

97. McAlister FA. Can a network meta-analysis be used to determine the effect of antihypertensive drugs on the risk of incident diabetes? Nat Clin Pract Endocrinol Metab 2007; 3(7): 516-517.

98. Rapoport MI, Hurd HF. Thiazide-induced glucose intolerance treated with potassium. Arch Intern Med 1964; 113(3): 405-408.

99. McFarland KF, Carr AA. Changes in the fasting blood sugar after hydrochlorothiazide and potassium supplementation. Clinical Pharmacology 1977; 17(1): 13-16.

100. Rowe JW, Tobin JD, Rossa RM, Angeli F. Effect of experimental potassium deficiency on glucose and insulin metabolism. Metabolism 1980; 29(6): 498-502.

101. Heldermann JH, Elahi D, Andersen DK, Raizes GS, Tobin JD, Shocken D. Prevention of glucose intolerance of thiazide diuretics by maintenance of body potassium. Diabetes 1983; 32(2): 106-111.

102. Carlsen JE, Køber OL, Torp-Pedersen C, Johnsen P. Relation between dose of bendofluazide, antihypertensive effect and adverse biochemical effects. BMJ 1990; 300(6730): 975-978.

103. Harper R, Ennis CN, Sheridian B, Atkinson AB, Johnson GD, Bell PM. Effect of low dose versus conventional dose thiazide diuretic on insulin action in essential hypertension. BMJ 1994; 309(6949): 226-230.

104. Fajan SS, Floyd JC, Knopt RF, Rull J, Gunstche EM, Conn JW. Benzothiazidine suppression of insulin release from normal and abnormal islet cell tissue in man. J Clin Invest 1966; 45: 481-493.

105. Pickkers P, Schachter M, Hughes AD, Feher MD, Sever PS. Thiazide-induced hyperglycaemia: a role for calcium-activated potassium channels? Diabetologia 1996; 39(7): 861-864.

106. Pickkers P, Hughes AD, Russel FGM, Thien T, Smits P. Thiazide-induced vasodilatation in humans is mediated by potassium channel activation. Hypertension 1998; 32(6): 1071-1076.

107. Carter BL, Einhorn PT, Brands M, He J, Cutler JA, Whelton PK et al. Thiazide-induced dysglycemia: call for research from a working group from the National Heart, Lung, and Blood Institute. Hypertension 2008; 52(1): 30-36.

108. Warram JH, Laffel LMB, Valsania P, Christlieb AR, Królewski A. Excess mortality associated with diuretic therapy in diabetes mellitus. Arch Intern Med 1991; 151(7): 1350-1356.

109. McInnes GT, Yeo WW, Ramsay LE, Moser M. Cardiotoxicity and diuretics: much speculation little substance. J Hypertens 1992; 10(4): 317-335.

110. Moser M. Why are physicians not prescribing diuretics more frequently in the management of hypertension? JAMA 1998; 279(22): 1813-1816.

111. 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(5): 963-969.

112. Siebenhofer A, Jeitler K, Rakovac I, Horvath K. Diuretics and diabetes incidence: an appeal against the reluctance to prescribe a medication that is safe and proven [in Druck]. Diabetic Medicine 2009.

113. Kostis JB, Wilson AC, Freudenberger RS, Cosgrove NM, Pressel S, Davis BR. Long-term effect of diuretic-based therapy on fatal outcomes in subjects with isolated systolic hypertension with and without diabetes. Am J Cardiol 2005; 95(1): 29-35.

114. 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(10): 2910-2914.

115. Aksnes TA, Kjeldsen SE, Rostrup M, Omvik P, Hua TA, Julius S. Impact of new-onset diabetes mellitus on cardiac outcomes in the Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) trial population. Hypertension 2007; 50(3): 467-473.

116. Baker SB, Kramer BS. The transitive fallacy for randomized trials: if A bests B and B bests C in separate trials, is A better than C? BMC Med Res Methodol 2002; 2: 13.

117. Caldwell DM, Ades AE, Higgins JPT. Simultaneous comparison of multiple treatments: combining direct and indirect evidence. BMJ 2005; 331(7521): 897-900.

118. Caldwell DM, Gibb DM, Ades AE. Validity of indirect comparisons in meta-analysis. Lancet 2007; 369(9558): 270.

119. Chou R, Rongwei F, Hoyt Huffman L, Korthuis PT. Initial highly-active antiretroviral therapy with a protease inhibitor versus a non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor: discrepancies between direct and indirect meta-analyses. Lancet 2006; 368(9546): 1503-1515.

120. Glenny AM, Altman DG, Song F, Sakarovitch C, Deeks JJ, D'Amico R et al. Indirect comparisons of competing interventions. Health Technol Assess 2005; 9(26): 1-134.

121. Ioannidis JPA. Indirect comparisons: the mesh and mess of clinical trials. Lancet 2006; 368(9546): 1470-1472.

122. Rücker G, Schwarzer G, Schumacher H. Heterogeneity in meta-analysis: misconceiving I^2. Z Evid Fortbild Qual Gesundhwes 2008; 102(Suppl VI): 20-21.

123. Higgins JPT, Green S. Cochrane handbook for systematic reviews of interventions. Chichester: Wiley; 2008.

124. Deutsche Hochdruckliga, Deutsche Hypertonie Gesellschaft. Leitlinien zur Behandlung der arteriellen Hypertonie [Online]. 01.07.2008 [Zugriff am 16.06.2009]. URL: http://leitlinien.net/046-001.pdf.

125. Fukui T, Rahman M, Hayashi K, Takeda K, Higaki J, Sato T et al. Candesartan Antihypertensive Survival Evaluation in Japan (CASE-J) trial of cardiovascular events in high-risk hypertensive patients: rationale, design, and methods. Hypertens Res 2003; 26(12): 979-990.

126. Ogihara T, Nakao K, Fukui T, Fukiyama K, Ueshima K, Oba K et al. Effects of candesartan compared with amlodipine in hypertensive patients with high cardiovascular risks: candesartan antihypertensive survival evaluation in Japan trial. Hypertension 2008; 51(2): 393-398.

127. Jamerson K, Weber MA, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Shi V et al. Benazepril plus amlodipine or hydrochlorothiazide for hypertension in high-risk patients. N Engl J Med 2008; 359(23): 2417-2428.

128. Yusuf S, Teo KK, Pogue J, Dyal L, Copland I, Schumacher H et al. Telmisartan, ramipril, or both in patients at high risk for vascular events. N Engl J Med 2008; 358(15): 1547-1559.

129. Olsson G, Tuomilehto J, Berglund G, Elmfeldt D, Warnold I, Barber H et al. Primary prevention of sudden cardiovascular death in hypertensive patients: mortality results from the MAPHY study. Am J Hypertens 1991; 4(2 Pt 1): 151-158.

130. Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB 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.

131. Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT): protocol [Online]. 04.2000 [Zugriff am 13.02.2006]. URL: http://allhat.sph.uth.tmc.edu/Forms/protocol.pdf.

132. Einhorn PT, Davis BR, Massie BM, Cushman WC, Piller LB, Simpson LM et al. The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) Heart Failure Validation Study: diagnosis and prognosis. Am Heart J 2007; 153(1): 42-53.

133. Schulz KF, Grimes DA. Sample size slippages in randomised trials: exclusions and the lost and wayward. Lancet 2002; 359(9308): 781-785.

134. Weber MA, Julius S, Kjeldsen SE, Brunner HR, Ekman S, Hansson L et al. Blood pressure dependent and independent effects of antihypertensive treatment on clinical events in the VALUE Trial. Lancet 2004; 363(9426): 2049-2051.

135. Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, 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.

136. 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.

137. Hansson L, Lindholm LH, Ekbom 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

Cochrane Reviews, DARE, CENTRAL, Methodology Reviews, CMR, **HTA**, NHS EED, About

ID	Search History
#1	MeSH descriptor Hypertension explode all trees in MeSH products
#2	MeSH descriptor Blood Pressure explode all trees in MeSH products
#3	hypertens* or antihypertens* or anti hypertens* in Record Title in all products
#4	systolic pressure or diastolic pressure or arterial pressure in Record Title in all products
#5	blood pressur* or bloodpressur* in Record Title in all products
#6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)
#7	diuretic* in Record Title in all products
#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
#9	(#7 OR #8)
#10	beta antagonist* or betaantagonist* or beta block* or betablock* in Record Title in all products
#11	((beta and adrenergic) or betareceptor* or beta receptor*) and (antagonist* or block* or inhibit*) in Record Title in all products
#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
#13	(#10 OR #11 OR #12)
#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

ID	Search History
#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 Record Title in all products
#16	(#14 OR #15)
#17	(angiotensin II or AT II receptor or angiotensin receptor) and (block* or antagonist* or inhibit*) in Record Title in all products
#18	candesartan* OR eprosartan* OR irbesartan* OR losartan* OR olmesartan* OR saralasin* OR telmisartan* OR valsartan* in Record Title in all products
#19	(#17 OR #18)
#20	(calcium antagonist* or calcium block* or calcium inhibit*) or (calcium channel and (block* or inhibit*)) in Record Title in all products
#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
#22	(#20 OR #21)
#23	(#9 OR #13 OR #16 OR #19 OR #22)
#24	(#23 OR #6), from 2002 to 2005

Suche nach Sekundärliteratur

Suchdatum: 21.12.2005

Suchmaske: Wiley, The Cochrane Library 2005, Issue 4

Relevante Datenbank: NHS-EED

Cochrane Reviews, DARE, CENTRAL, Methodology Reviews, CMR, HTA, **NHS EED**, About

ID	Search History
#1	MeSH descriptor Hypertension explode all trees in MeSH products
#2	MeSH descriptor Blood Pressure explode all trees in MeSH products
#3	hypertens* or antihypertens* or anti hypertens* in All Fields in all products
#4	systolic pressure or diastolic pressure or arterial pressure in All Fields in all products
#5	blood pressur* or bloodpressur* in All Fields in all products
#6	(#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5)
#7	diuretic* in All Fields in all products
#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 All Fields in all products
#9	(#7 OR #8)
#10	beta antagonist* or betaantagonist* or beta block* or betablock* in All Fields in all products
#11	((beta and adrenergic) or betareceptor* or beta receptor*) and (antagonist* or block* or inhibit*) in All Fields in all products
#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
#13	(#10 OR #11 OR #12)
#14	((angiotensin and converting enzyme) or ACE or dipeptyl carboxypeptidas*) and (inhibit* or antagonist* or block*) in All Fields in all products
#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
#16	(#14 OR #15)

ID	Search History
#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
#18	candesartan* OR eprosartan* OR irbesartan* OR losartan* OR olmesartan* OR saralasin* OR telmisartan* OR valsartan* in All Fields in all products
#19	(#17 OR #18)
#20	(calcium antagonist* or calcium block* or calcium inhibit*) or (calcium channel and (block* or inhibit*)) in All Fields in all products
#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
#22	(#20 OR #21)
#23	(#9 OR #13 OR #16 OR #19 OR #22)
#24	(#23 AND #6), from 2002 to 2005

Suche nach Sekundärliteratur

Suchdatum: 21.12.2005

Suchmaske: OVID

Datenbank: Embase <1996 to 2005 Week 51>

#	**Search History**
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/
2	diuretic$.ti,ot.
3	(amilorid$ 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$).ti,ot.
4	or/1-3
5	beta adrenergic receptor blocking agent/ or exp acebutolol/ or exp atenolol/ or exp betaxolol/ or exp bisoprolol/ or exp bupranolol/ or exp carteolol/ or exp carvedilol/ or exp celiprolol/ or exp mepindolol/ or exp metipranolol/ or exp metoprolol/ or exp nadolol/ or exp nebivolol/ or exp oxprenolol/ or exp penbutolol/ or exp pindolol/ or exp propranolol/ or exp talinolol/ or exp timolol/
6	((beta adj (antagonist$ or block$)) or ((beta receptor or (beta adj2 adrenergic)) and (antagonist$ or block$ or inhibit$))).ti,ot.
7	(acebutolol$ 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$).ti,ot.
8	or/5-7
9	dipeptidyl carboxypeptidase inhibitor/ or exp benazepril/ or exp benazeprilat/ or exp captopril/ or exp cilazapril/ or exp cilazaprilat/ or exp enalapril/ or exp enalaprilat/ or exp fosinopril/ or exp fosinoprilat/ or exp imidapril/ or exp imidaprilat/ or exp lisinopril/ or exp moexipril/ or exp moexiprilat/ or exp perindopril/ or exp perindoprilat/ or exp quinapril/ or exp quinaprilat/ or exp ramipril/ or exp ramiprilat/ or exp spirapril/ or exp spiraprilat/ or exp trandolapril/ or exp trandolaprilat/
10	(((angiotensin and converting enzyme) or ACE or dipeptyl carboxypeptidas$) and (inhibit$ or antagonist$ or block$)).ti,ot.

#	**Search History**
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$).ti,ot.
12	or/9-11
13	angiotensin receptor antagonist/ or exp candesartan/ or exp eprosartan/ or exp irbesartan/ or exp losartan/ or exp olmesartan/ or exp telmisartan/ or exp valsartan/
14	(((angiotensin II or AT II receptor or angiotensin receptor) and (block$ or antagonist$ or inhibit$)) or sartan$ or arb$1).ti,ot.
15	(candesartan$ or eprosartan$ or irbesartan$ or losartan$ or olmesartan$ or saralasin$ or telmisartan$ or valsartan$).ti,ot.
16	or/13-15
17	calcium channel blocking agent/ or exp amlodipine/ or exp diltiazem/ or exp felodipine/ or exp gallopamil/ or exp isradipine/ or exp lacidipine/ or exp lercanidipine/ or exp manidipine/ or exp nicardipine/ or exp nifedipine/ or exp nilvadipine/ or exp nisoldipine/ or exp nitrendipine/ or exp verapamil/
18	((calcium adj (antagonist$ or block$ or inhibit$)) or (calcium channel and (block$ or inhibit$))).ti,ot.
19	(amlodipin$ 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$).ti,ot.
20	or/17-19
21	or/4,8,12,16,20
22	exp hypertension/ or exp blood pressure/
23	(hypertens$ or antihypertens$ or anti hypertens$).ti,ab,ot.
24	(systolic pressur$ or diastolic pressur$ or arterial pressur$).ti,ab,ot.
25	(blood pressur$ or bloodpressur$).ti,ab,ot.
26	or/22-25
27	21 and 26
28	exp review literature/
29	exp systematic review/
30	28 or 29
31	(systemati$ review$ or systemati$ literatur$ review$).ti,ot.
32	or/30-31
33	exp Meta Analysis/
34	(metaanaly$ or meta analy$).ti,ab,ot.

#	**Search History**
35	33 or 34
36	exp biomedical technology assessment/
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.
38	36 or 37
39	or/32,35,38
40	27 and 39
41	40 not ("conference paper" or editorial or letter or note).pt.
42	limit 41 to yr="2002 - 2006"

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**
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/
2	diuretic$.ti,ab,ot,kw.
3	(amilorid$ 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$).ti,ab,ot,kw.
4	or/1-3
5	adrenergic beta-antagonists/ or exp acebutolol/ or exp atenolol/ or exp betaxolol/ or exp bisoprolol/ or exp bupranolol/ or exp carteolol/ or exp celiprolol/ or exp metipranolol/ or exp metoprolol/ or exp nadolol/ or exp oxprenolol/ or exp penbutolol/ or exp pindolol/ or exp propranolol/ or exp timolol/
6	((beta adj (antagonist$ or block$)) or ((beta receptor or (beta adj2 adrenergic)) and (antagonist$ or block$ or inhibit$))).ti,ab,ot,kw.
7	(acebutolol$ 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$).ti,ab,ot,kw.
8	or/5-7
9	angiotensin-converting enzyme inhibitors/ or exp captopril/ or exp cilazapril/ or exp enalapril/ or exp enalaprilat/ or exp fosinopril/ or exp lisinopril/ or exp perindopril/ or exp ramipril/
10	(((angiotensin and converting enzyme) or ACE or dipeptyl carboxypeptidas$) and (inhibit$ or antagonist$ or block$)).ti,ab,ot,kw.
11	(benazepril$ 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,ab,ot,kw.
12	or/9-11
13	angiotensin ii type 1 receptor blockers/ or exp losartan/ or exp saralasin/

#	**Search History**
14	(((angiotensin II or AT II receptor or angiotensin receptor) and (block$ or antagonist$ or inhibit$)) or sartan$ or arb$1).ti,ab,ot,kw.
15	(candesartan$ or eprosartan$ or irbesartan$ or losartan$ or olmesartan$ or saralasin$ or telmisartan$ or valsartan$).ti,ab,ot,kw.
16	or/13-15
17	calcium channel blockers/ or exp amlodipine/ or exp diltiazem/ or exp felodipine/ or exp gallopamil/ or exp isradipine/ or exp nicardipine/ or exp nifedipine/ or exp nisoldipine/ or exp nitrendipine/ or exp verapamil/
18	((calcium adj (antagonist$ or block$ or inhibit$)) or (calcium channel and (block$ or inhibit$))).ti,ab,ot,kw.
19	(amlodipin$ 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$).ti,ab,ot,kw.
20	or/17-19
21	or/4,8,12,16,20
22	exp hypertension/ or exp blood pressure/
23	(hypertens$ or antihypertens$ or anti hypertens$).ti,ab,ot.
24	(systolic pressur$ or diastolic pressur$ or arterial pressur$).ti,ab,ot.
25	(blood pressur$ or bloodpressur$).ti,ab,ot.
26	or/22-25
27	exp review literature/
28	(systemati$ review$ or systemati$ literatur$ review$).ti,ab,ot.
29	((review$ or search$) and (medical databas$ or medline or pubmed or embase or cochrane or systemat$)).ti,ab,ot. use prem
30	27 or 28 or 29
31	exp meta-analysis/
32	meta analysis.pt.
33	(metaanaly$ or meta analy$).ti,ab,ot.
34	or/31-33
35	exp biomedical technology assessment/
36	(health care technology assess$ 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.
37	35 or 36
38	or/30,34,37

#	**Search History**
39	21 and 26
40	39 and 38
41	limit 40 to yr="2002 - 2006"

Suche nach RCTs in bibliografischen Datenbanken

Suchdatum: 02.03.2006

Suchmaske: OVID

Datenbank: Embase <1996 to 2006 Week 08>

#	**Search History**
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/
2	diuretic$.ti,ot.
3	(amilorid$ 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$).ti,ot.
4	or/1-3
5	beta adrenergic receptor blocking agent/ or exp acebutolol/ or exp atenolol/ or exp betaxolol/ or exp bisoprolol/ or exp bupranolol/ or exp carteolol/ or exp carvedilol/ or exp celiprolol/ or exp mepindolol/ or exp metipranolol/ or exp metoprolol/ or exp nadolol/ or exp nebivolol/ or exp oxprenolol/ or exp penbutolol/ or exp pindolol/ or exp propranolol/ or exp talinolol/ or exp timolol/
6	((beta adj (antagonist$ or block$)) or ((beta receptor or (beta adj2 adrenergic)) and (antagonist$ or block$ or inhibit$))).ti,ot.
7	(acebutolol$ 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$).ti,ot.
8	or/5-7
9	dipeptidyl carboxypeptidase inhibitor/ or exp benazepril/ or exp benazeprilat/ or exp captopril/ or exp cilazapril/ or exp cilazaprilat/ or exp enalapril/ or exp enalaprilat/ or exp fosinopril/ or exp fosinoprilat/ or exp imidapril/ or exp imidaprilat/ or exp lisinopril/ or exp moexipril/ or exp moexiprilat/ or exp perindopril/ or exp perindoprilat/ or exp quinapril/ or exp quinaprilat/ or exp ramipril/ or exp ramiprilat/ or exp spirapril/ or exp spiraprilat/ or exp trandolapril/ or exp trandolaprilat/
10	(((angiotensin and converting enzyme) or ACE or dipeptyl carboxypeptidas$) and (inhibit$ or antagonist$ or block$)).ti,ot.
11	(benazepril$ 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.

#	**Search History**
12	or/9-11
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/
14	(((angiotensin II or AT II receptor or angiotensin receptor) and (block$ or antagonist$ or inhibit$)) or sartan$ or arb$1).ti,ot.
15	(candesartan$ or eprosartan$ or irbesartan$ or losartan$ or olmesartan$ or saralasin$ or telmisartan$ or valsartan$).ti,ot.
16	or/13-15
17	calcium channel blocking agent/ or exp amlodipine/ or exp diltiazem/ or exp felodipine/ or exp gallopamil/ or exp isradipine/ or exp lacidipine/ or exp lercanidipine/ or exp manidipine/ or exp nicardipine/ or exp nifedipine/ or exp nilvadipine/ or exp nisoldipine/ or exp nitrendipine/ or exp verapamil/
18	((calcium adj (antagonist$ or block$ or inhibit$)) or (calcium channel and (block$ or inhibit$))).ti,ot.
19	(amlodipin$ 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$).ti,ot.
20	or/17-19
21	or/4,8,12,16,20
22	exp hypertension/ or exp blood pressure/
23	(hypertens$ or antihypertens$ or anti hypertens$).ti,ab,ot.
24	(systolic pressur$ or diastolic pressur$ or arterial pressur$).ti,ab,ot.
25	(blood pressur$ or bloodpressur$).ti,ab,ot.
26	or/22-25
27	21 and 26
28	randomized controlled trials/
29	random allocation/
30	cross-over studies/
31	double-blind method/
32	single-blind method/
33	or/28-32
34	((singl$ or doubl$ or trebl$ or tripl$) and (blind$ or mask$)).ti,ab,ot.
35	((randomi$ 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.

#	**Search History**
36	(random$ and (cross over or crossover or group$)).ti,ab,ot.
37	(RCT or placebo$).ti,ab,ot.
38	or/34-37
39	33 or 38
40	exp animal/
41	exp animal experiment/
42	40 or 41
43	exp human/
44	42 not 43
45	"conference paper".pt.
46	editorial.pt.
47	note.pt.
48	or/45-47
49	27 and 39
50	49 not 44
51	50 not 48
52	51 and (20042$ or 20043$ or 20044$ or 20045$ or 2005$ or 2006$).ew. use emef
53	51 and ("2004" or "2005" or "2006").yr. use emef
54	52 or 53

Suche nach RCTs in bibliografischen 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**
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/
2	diuretic$.ti,ab,ot,kw.
3	(amilorid$ 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$).ti,ab,ot,kw.
4	or/1-3
5	adrenergic beta-antagonists/ or exp acebutolol/ or exp atenolol/ or exp betaxolol/ or exp bisoprolol/ or exp bupranolol/ or exp carteolol/ or exp celiprolol/ or exp metipranolol/ or exp metoprolol/ or exp nadolol/ or exp oxprenolol/ or exp penbutolol/ or exp pindolol/ or exp propranolol/ or exp timolol/
6	((beta adj (antagonist$ or block$)) or ((beta receptor or (beta adj2 adrenergic)) and (antagonist$ or block$ or inhibit$))).ti,ab,ot,kw.
7	(acebutolol$ 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$).ti,ab,ot,kw.
8	or/5-7
9	angiotensin-converting enzyme inhibitors/ or exp captopril/ or exp cilazapril/ or exp enalapril/ or exp enalaprilat/ or exp fosinopril/ or exp lisinopril/ or exp perindopril/ or exp ramipril/
10	(((angiotensin and converting enzyme) or ACE or dipeptyl carboxypeptidas$) and (inhibit$ or antagonist$ or block$)).ti,ab,ot,kw.
11	(benazepril$ 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,ab,ot,kw.
12	or/9-11

#	**Search History**
13	angiotensin ii type 1 receptor blockers/ or exp losartan/ or exp saralasin/
14	(((angiotensin II or AT II receptor or angiotensin receptor) and (block$ or antagonist$ or inhibit$)) or sartan$ or arb$1).ti,ab,ot,kw.
15	(candesartan$ or eprosartan$ or irbesartan$ or losartan$ or olmesartan$ or saralasin$ or telmisartan$ or valsartan$).ti,ab,ot,kw.
16	or/13-15
17	calcium channel blockers/ or exp amlodipine/ or exp diltiazem/ or exp felodipine/ or exp gallopamil/ or exp isradipine/ or exp nicardipine/ or exp nifedipine/ or exp nisoldipine/ or exp nitrendipine/ or exp verapamil/
18	((calcium adj (antagonist$ or block$ or inhibit$)) or (calcium channel and (block$ or inhibit$))).ti,ab,ot,kw.
19	(amlodipin$ 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$).ti,ab,ot,kw.
20	or/17-19
21	or/4,8,12,16,20
22	exp hypertension/ or exp blood pressure/
23	(hypertens$ or antihypertens$ or anti hypertens$).ti,ab,ot.
24	(systolic pressur$ or diastolic pressur$ or arterial pressur$).ti,ab,ot.
25	(blood pressur$ or bloodpressur$).ti,ab,ot.
26	or/22-25
27	21 and 26
28	randomized controlled trial.pt.
29	randomized controlled trials/
30	random allocation/
31	cross-over studies/
32	double-blind method/
33	single-blind method/
34	or/28-33
35	((singl$ or doubl$ or trebl$ or tripl$) and (blind$ or mask$)).ti,ab,ot.
36	((randomi$ 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$)).ti,ab,ot.
37	(random$ and (cross over or crossover or group$)).ti,ab,ot.

#	**Search History**
38	(RCT or placebo$).ti,ab,ot.
39	or/35-38
40	34 or 39
41	exp animals/
42	exp animal experiments/
43	41 or 42
44	exp humans/
45	43 not 44
46	addresses.pt.
47	bibliography.pt.
48	biography.pt.
49	"case reports".pt.
50	"clinical conference".pt.
51	comment.pt.
52	congresses.pt.
53	"consensus development conference nih".pt.
54	"consensus development conference".pt.
55	dictionary.pt.
56	directory.pt.
57	editorial.pt.
58	festschrift.pt.
59	"historical article".pt.
60	interview.pt.
61	lectures.pt.
62	"legal cases".pt.
63	legislation.pt.
64	"newspaper article".pt.
65	"patient education handout".pt.
66	"periodical index".pt.
67	"technical report".pt.
68	or/46-67
69	27 and 40

#	**Search History**
70	69 not 45
71	70 not 68
72	71 and (200406$ or 200407$ or 200408$ or 200409$ or 20041$ or 2005$ or 2006$).ed. use medf
73	71 and ("2004" or "2005" or "2006").yr. use medf
74	71 and 2006$.up. use medf
75	or/72-74
76	71 and (200406$ or 200407$ or 200408$ or 200409$ or 20041$ or 2005$ or 2006$).ed. use prem
77	71 and ("2004" or "2005" or "2006").yr. use prem
78	71 and 2006$.up. use prem
79	or/76-78
80	75 or 79

Suche nach RCTs in bibliografischen Datenbanken

Suchdatum: 02.03.2006

Suchmaske: OVID

Datenbank: Cochrane Central Register of Controlled Trials <1st Quarter 2006>

#	**Search History**
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/
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$).ti,ab,ot,kw.
3	1 or 2
4	adrenergic beta-antagonists/ or exp acebutolol/ or exp atenolol/ or exp betaxolol/ or exp bisoprolol/ or exp bupranolol/ or exp carteolol/ or exp celiprolol/ or exp metipranolol/ or exp metoprolol/ or exp nadolol/ or exp oxprenolol/ or exp penbutolol/ or exp pindolol/ or exp propranolol/ or exp timolol/
5	((beta adj (antagonist$ or block$)) or ((beta receptor or (beta adj2 adrenergic)) and (antagonist$ or block$ or inhibit$))).ti,ab,ot,kw.
6	(acebutolol$ 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$).ti,ab,ot,kw.
7	or/4-6
8	angiotensin-converting enzyme inhibitors/ or exp captopril/ or exp cilazapril/ or exp enalapril/ or exp enalaprilat/ or exp fosinopril/ or exp lisinopril/ or exp perindopril/ or exp ramipril/
9	(((angiotensin and converting enzyme) or ACE or dipeptyl carboxypeptidas$) and (inhibit$ or antagonist$ or block$)).ti,ab,ot,kw.
10	(benazepril$ or captopril$ or cilazapril$ or enalapril$ or fosinopril$ or imidapril$ or lisinopril$ or moexipril$ or perindopril$ or quinapril$ or ramipril$ or spirapril$ or trandolapril$).ti,ab,ot,kw.
11	or/8-10
12	angiotensin ii type 1 receptor blockers/ or exp losartan/ or exp saralasin/
13	(((angiotensin II or AT II receptor or angiotensin receptor) and (block$ or

#	**Search History**
	antagonist$ or inhibit$)) or sartan$ or arb$1).ti,ab,ot,kw.
14	(candesartan$ or eprosartan$ or irbesartan$ or losartan$ or olmesartan$ or saralasin$ or telmisartan$ or valsartan$).ti,ab,ot,kw.
15	or/12-14
16	calcium channel blockers/ or exp amlodipine/ or exp diltiazem/ or exp felodipine/ or exp gallopamil/ or exp isradipine/ or exp nicardipine/ or exp nifedipine/ or exp nisoldipine/ or exp nitrendipine/ or exp verapamil/
17	((calcium adj (antagonist$ or block$ or inhibit$)) or (calcium channel and (block$ or inhibit$))).ti,ab,ot,kw.
18	(amlodipin$ 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$).ti,ab,ot,kw.
19	or/16-18
20	or/3,7,11,15,19
21	exp hypertension/ or exp blood pressure/
22	(hypertens$ or antihypertens$ or anti hypertens$).ti,ab,ot,kw.
23	(systolic pressur$ or diastolic pressur$ or arterial pressur$).ti,ab,ot,kw.
24	(blood pressur$ or bloodpressur$).ti,ab,ot,kw.
25	or/21-24
26	20 and 25
27	26 and ("2004" or "2005" or "2006").yr.
28	26 and new.uf.
29	27 or 28

Nachrecherche nach RCTs in bibliografischen Datenbanken

Suchdatum: 01.09.2006

Suchmaske: OVID

Datenbank: Embase <1996 to 2006 Week 34>

#	**Search History**
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/
2	diuretic$.ti,ot.
3	(amilorid$ 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$).ti,ot.
4	or/1-3
5	beta adrenergic receptor blocking agent/ or exp acebutolol/ or exp atenolol/ or exp betaxolol/ or exp bisoprolol/ or exp bupranolol/ or exp carteolol/ or exp carvedilol/ or exp celiprolol/ or exp mepindolol/ or exp metipranolol/ or exp metoprolol/ or exp nadolol/ or exp nebivolol/ or exp oxprenolol/ or exp penbutolol/ or exp pindolol/ or exp propranolol/ or exp talinolol/ or exp timolol/
6	((beta adj (antagonist$ or block$)) or ((beta receptor or (beta adj2 adrenergic)) and (antagonist$ or block$ or inhibit$))).ti,ot.
7	(acebutolol$ 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$).ti,ot.
8	or/5-7
9	dipeptidyl carboxypeptidase inhibitor/ or exp benazepril/ or exp benazeprilat/ or exp captopril/ or exp cilazapril/ or exp cilazaprilat/ or exp enalapril/ or exp enalaprilat/ or exp fosinopril/ or exp fosinoprilat/ or exp imidapril/ or exp imidaprilat/ or exp lisinopril/ or exp moexipril/ or exp moexiprilat/ or exp perindopril/ or exp perindoprilat/ or exp quinapril/ or exp quinaprilat/ or exp ramipril/ or exp ramiprilat/ or exp spirapril/ or exp spiraprilat/ or exp trandolapril/ or exp trandolaprilat/
10	(((angiotensin and converting enzyme) or ACE or dipeptyl carboxypeptidas$) and (inhibit$ or antagonist$ or block$)).ti,ot.

#	**Search History**
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$).ti,ot.
12	or/9-11
13	angiotensin receptor antagonist/ or exp candesartan/ or exp eprosartan/ or exp irbesartan/ or exp losartan/ or exp olmesartan/ or exp telmisartan/ or exp valsartan/
14	(((angiotensin II or AT II receptor or angiotensin receptor) and (block$ or antagonist$ or inhibit$)) or sartan$ or arb$1).ti,ot.
15	(candesartan$ or eprosartan$ or irbesartan$ or losartan$ or olmesartan$ or saralasin$ or telmisartan$ or valsartan$).ti,ot.
16	or/13-15
17	calcium channel blocking agent/ or exp amlodipine/ or exp diltiazem/ or exp felodipine/ or exp gallopamil/ or exp isradipine/ or exp lacidipine/ or exp lercanidipine/ or exp manidipine/ or exp nicardipine/ or exp nifedipine/ or exp nilvadipine/ or exp nisoldipine/ or exp nitrendipine/ or exp verapamil/
18	((calcium adj (antagonist$ or block$ or inhibit$)) or (calcium channel and (block$ or inhibit$))).ti,ot.
19	(amlodipin$ 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$).ti,ot.
20	or/17-19
21	or/4,8,12,16,20
22	exp hypertension/ or exp blood pressure/
23	(hypertens$ or antihypertens$ or anti hypertens$).ti,ab,ot.
24	(systolic pressur$ or diastolic pressur$ or arterial pressur$).ti,ab,ot.
25	(blood pressur$ or bloodpressur$).ti,ab,ot.
26	or/22-25
27	21 and 26
28	randomized controlled trials/
29	random allocation/
30	cross-over studies/
31	double-blind method/
32	single-blind method/
33	or/28-32
34	((singl$ or doubl$ or trebl$ or tripl$) and (blind$ or mask$)).ti,ab,ot.

#	**Search History**
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$)).ti,ab,ot.
36	(random$ and (cross over or crossover or group$)).ti,ab,ot.
37	(RCT or placebo$).ti,ab,ot.
38	or/34-37
39	33 or 38
40	exp animal/
41	exp animal experiment/
42	40 or 41
43	exp human/
44	42 not 43
45	"conference paper".pt.
46	editorial.pt.
47	note.pt.
48	or/45-47
49	27 and 39
50	49 not 44
51	50 not 48
52	51 and 2006$.ew.
53	51 and "2006".yr.
54	52 or 53

Nachrecherche nach RCTs in bibliografischen 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**
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/
2	diuretic$.ti,ab,ot,kw.
3	(amilorid$ 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$).ti,ab,ot,kw.
4	or/1-3
5	adrenergic beta-antagonists/ or exp acebutolol/ or exp atenolol/ or exp betaxolol/ or exp bisoprolol/ or exp bupranolol/ or exp carteolol/ or exp celiprolol/ or exp metipranolol/ or exp metoprolol/ or exp nadolol/ or exp oxprenolol/ or exp penbutolol/ or exp pindolol/ or exp propranolol/ or exp timolol/
6	((beta adj (antagonist$ or block$)) or ((beta receptor or (beta adj2 adrenergic)) and (antagonist$ or block$ or inhibit$))).ti,ab,ot,kw.
7	(acebutolol$ 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$).ti,ab,ot,kw.
8	or/5-7
9	angiotensin-converting enzyme inhibitors/ or exp captopril/ or exp cilazapril/ or exp enalapril/ or exp enalaprilat/ or exp fosinopril/ or exp lisinopril/ or exp perindopril/ or exp ramipril/
10	(((angiotensin and converting enzyme) or ACE or dipeptyl carboxypeptidas$) and (inhibit$ or antagonist$ or block$)).ti,ab,ot,kw.
11	(benazepril$ 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,ab,ot,kw.
12	or/9-11

#	**Search History**
13	angiotensin ii type 1 receptor blockers/ or exp losartan/ or exp saralasin/
14	(((angiotensin II or AT II receptor or angiotensin receptor) and (block$ or antagonist$ or inhibit$)) or sartan$ or arb$1).ti,ab,ot,kw.
15	(candesartan$ or eprosartan$ or irbesartan$ or losartan$ or olmesartan$ or saralasin$ or telmisartan$ or valsartan$).ti,ab,ot,kw.
16	or/13-15
17	calcium channel blockers/ or exp amlodipine/ or exp diltiazem/ or exp felodipine/ or exp gallopamil/ or exp isradipine/ or exp nicardipine/ or exp nifedipine/ or exp nisoldipine/ or exp nitrendipine/ or exp verapamil/
18	((calcium adj (antagonist$ or block$ or inhibit$)) or (calcium channel and (block$ or inhibit$))).ti,ab,ot,kw.
19	(amlodipin$ 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$).ti,ab,ot,kw.
20	or/17-19
21	or/4,8,12,16,20
22	exp hypertension/ or exp blood pressure/
23	(hypertens$ or antihypertens$ or anti hypertens$).ti,ab,ot.
24	(systolic pressur$ or diastolic pressur$ or arterial pressur$).ti,ab,ot.
25	(blood pressur$ or bloodpressur$).ti,ab,ot.
26	or/22-25
27	21 and 26
28	randomized controlled trial.pt.
29	randomized controlled trials/
30	random allocation/
31	cross-over studies/
32	double-blind method/
33	single-blind method/
34	or/28-33
35	((singl$ or doubl$ or trebl$ or tripl$) and (blind$ or mask$)).ti,ab,ot.
36	((randomi$ 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$)).ti,ab,ot.
37	(random$ and (cross over or crossover or group$)).ti,ab,ot.

#	**Search History**
38	(RCT or placebo$).ti,ab,ot.
39	or/35-38
40	34 or 39
41	exp animals/
42	exp animal experiments/
43	41 or 42
44	exp humans/
45	43 not 44
46	addresses.pt.
47	bibliography.pt.
48	biography.pt.
49	"case reports".pt.
50	"clinical conference".pt.
51	comment.pt.
52	congresses.pt.
53	"consensus development conference nih".pt.
54	"consensus development conference".pt.
55	dictionary.pt.
56	directory.pt.
57	editorial.pt.
58	festschrift.pt.
59	"historical article".pt.
60	interview.pt.
61	lectures.pt.
62	"legal cases".pt.
63	legislation.pt.
64	"newspaper article".pt.
65	"patient education handout".pt.
66	"periodical index".pt.
67	"technical report".pt.
68	or/46-67
69	27 and 40

#	**Search History**
70	69 not 45
71	70 not 68
72	71 and 2006$.up,ed. use medf
73	71 and "2006".yr. use medf
74	or/72-73
75	71 and 2006$.up,ep,ed. use prem
76	71 and "2006".yr. use prem
77	or/75-76
78	74 or 77

Nachrecherche nach RCTs in bibliografischen Datenbanken

Suchdatum: 01.09.2006

Suchmaske: OVID

Datenbank: Cochrane Central Register of Controlled Trials <3rd Quarter 2006>

#	**Search History**
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/
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$).ti,ab,ot,kw.
3	1 or 2
4	adrenergic beta-antagonists/ or exp acebutolol/ or exp atenolol/ or exp betaxolol/ or exp bisoprolol/ or exp bupranolol/ or exp carteolol/ or exp celiprolol/ or exp metipranolol/ or exp metoprolol/ or exp nadolol/ or exp oxprenolol/ or exp penbutolol/ or exp pindolol/ or exp propranolol/ or exp timolol/
5	((beta adj (antagonist$ or block$)) or ((beta receptor or (beta adj2 adrenergic)) and (antagonist$ or block$ or inhibit$))).ti,ab,ot,kw.
6	(acebutolol$ 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$).ti,ab,ot,kw.
7	or/4-6
8	angiotensin-converting enzyme inhibitors/ or exp captopril/ or exp cilazapril/ or exp enalapril/ or exp enalaprilat/ or exp fosinopril/ or exp lisinopril/ or exp perindopril/ or exp ramipril/
9	(((angiotensin and converting enzyme) or ACE or dipeptyl carboxypeptidas$) and (inhibit$ or antagonist$ or block$)).ti,ab,ot,kw.
10	(benazepril$ 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.
11	or/8-10
12	angiotensin ii type 1 receptor blockers/ or exp losartan/ or exp saralasin/

#	**Search History**
13	(((angiotensin II or AT II receptor or angiotensin receptor) and (block$ or antagonist$ or inhibit$)) or sartan$ or arb$1).ti,ab,ot,kw.
14	(candesartan$ or eprosartan$ or irbesartan$ or losartan$ or olmesartan$ or saralasin$ or telmisartan$ or valsartan$).ti,ab,ot,kw.
15	or/12-14
16	calcium channel blockers/ or exp amlodipine/ or exp diltiazem/ or exp felodipine/ or exp gallopamil/ or exp isradipine/ or exp nicardipine/ or exp nifedipine/ or exp nisoldipine/ or exp nitrendipine/ or exp verapamil/
17	((calcium adj (antagonist$ or block$ or inhibit$)) or (calcium channel and (block$ or inhibit$))).ti,ab,ot,kw.
18	(amlodipin$ 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$).ti,ab,ot,kw.
19	or/16-18
20	or/3,7,11,15,19
21	exp hypertension/ or exp blood pressure/
22	(hypertens$ or antihypertens$ or anti hypertens$).ti,ab,ot,kw.
23	(systolic pressur$ or diastolic pressur$ or arterial pressur$).ti,ab,ot,kw.
24	(blood pressur$ or bloodpressur$).ti,ab,ot,kw.
25	or/21-24
26	20 and 25
27	26 and "2006".yr.
28	26 and new.uf.
29	27 or 28

Nachrecherche nach RCTs in bibliografischen Datenbanken

Suchdatum: 03.10.2007

Suchmaske: OVID

Datenbank: Embase < 1996 to 2007 Week 39>

ID	Search history
#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/
#2	diuretic$.ti,ot.
#3	(amilorid$ 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$).ti,ot.
#4	or/1-3
#5	beta adrenergic receptor blocking agent/ or exp acebutolol/ or exp atenolol/ or exp betaxolol/ or exp bisoprolol/ or exp bupranolol/ or exp carteolol/ or exp carvedilol/ or exp celiprolol/ or exp mepindolol/ or exp metipranolol/ or exp metoprolol/ or exp nadolol/ or exp nebivolol/ or exp oxprenolol/ or exp penbutolol/ or exp pindolol/ or exp propranolol/ or exp talinolol/ or exp timolol/
#6	((beta adj (antagonist$ or block$)) or ((beta receptor or (beta adj2 adrenergic)) and (antagonist$ or block$ or inhibit$))).ti,ot.
#7	(acebutolol$ 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$).ti,ot.
#8	or/5-7
#9	dipeptidyl carboxypeptidase inhibitor/ or exp benazepril/ or exp benazeprilat/ or exp captopril/ or exp cilazapril/ or exp cilazaprilat/ or exp enalapril/ or exp enalaprilat/ or exp fosinopril/ or exp fosinoprilat/ or exp imidapril/ or exp imidaprilat/ or exp lisinopril/ or exp moexipril/ or exp moexiprilat/ or exp perindopril/ or exp perindoprilat/ or exp quinapril/ or exp quinaprilat/ or exp ramipril/ or exp ramiprilat/ or exp spirapril/ or exp spiraprilat/ or exp trandolapril/ or exp trandolaprilat/
#10	(((angiotensin and converting enzyme) or ACE or dipeptyl carboxypeptidas$) and (inhibit$ or antagonist$ or block$)).ti,ot.

ID	Search history
#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$).ti,ot.
#12	or/9-11
#13	angiotensin receptor antagonist/ or exp candesartan/ or exp eprosartan/ or exp irbesartan/ or exp losartan/ or exp olmesartan/ or exp telmisartan/ or exp valsartan/
#14	(((angiotensin II or AT II receptor or angiotensin receptor) and (block$ or antagonist$ or inhibit$)) or sartan$ or arb$1).ti,ot.
#15	(candesartan$ or eprosartan$ or irbesartan$ or losartan$ or olmesartan$ or saralasin$ or telmisartan$ or valsartan$).ti,ot.
#16	or/13-15
#17	calcium channel blocking agent/ or exp amlodipine/ or exp diltiazem/ or exp felodipine/ or exp gallopamil/ or exp isradipine/ or exp lacidipine/ or exp lercanidipine/ or exp manidipine/ or exp nicardipine/ or exp nifedipine/ or exp nilvadipine/ or exp nisoldipine/ or exp nitrendipine/ or exp verapamil/
#18	((calcium adj (antagonist$ or block$ or inhibit$)) or (calcium channel and (block$ or inhibit$))).ti,ot.
#19	(amlodipin$ 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$).ti,ot.
#20	or/17-19
#21	or/4,8,12,16,20
#22	exp hypertension/ or exp blood pressure/
#23	(hypertens$ or antihypertens$ or anti hypertens$).ti,ab,ot.
#24	(systolic pressur$ or diastolic pressur$ or arterial pressur$).ti,ab,ot.
#25	(blood pressur$ or bloodpressur$).ti,ab,ot.
#26	or/22-25
#27	21 and 26
#28	randomized controlled trials/
#29	random allocation/
#30	cross-over studies/
#31	double-blind method/
#32	single-blind method/
#33	or/28-32
#34	((singl$ or doubl$ or trebl$ or tripl$) and (blind$ or mask$)).ti,ab,ot.

ID	Search history
#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$)).ti,ab,ot.
#36	(random$ and (cross over or crossover or group$)).ti,ab,ot.
#37	(RCT or placebo$).ti,ab,ot.
#38	or/34-37
#39	33 or 38
#40	exp animal/
#41	exp animal experiment/
#42	40 or 41
#43	exp human/
#44	42 not 43
#45	conference paper.pt.
#46	editorial.pt.
#47	note.pt.
#48	or/45-47
#49	27 and 39
#50	49 not 44
#51	50 not 48
#52	51 and (20063$ or 20064$ or 20065$ or 2007$).ew.
#53	51 and "2007".yr.
#54	52 or 53

Nachrecherche nach RCTs in bibliografischen Datenbanken

Suchdatum: 03.10.2007

Suchmaske: OVID

Datenbank: Ovid Medline (R) <1996 to September Week 3 2007>

Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <October 02 2007>

#	Search History
#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/
#2	diuretic$.ti,ab,ot,kw.
#3	(amilorid$ 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$).ti,ab,ot,kw.
#4	or/1-3
#5	adrenergic beta-antagonists/ or exp acebutolol/ or exp atenolol/ or exp betaxolol/ or exp bisoprolol/ or exp bupranolol/ or exp carteolol/ or exp celiprolol/ or exp metipranolol/ or exp metoprolol/ or exp nadolol/ or exp oxprenolol/ or exp penbutolol/ or exp pindolol/ or exp propranolol/ or exp timolol/
#6	((beta adj (antagonist$ or block$)) or ((beta receptor or (beta adj2 adrenergic)) and (antagonist$ or block$ or inhibit$))).ti,ab,ot,kw.
#7	(acebutolol$ 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$).ti,ab,ot,kw.
#8	or/5-7
#9	angiotensin-converting enzyme inhibitors/ or exp captopril/ or exp cilazapril/ or exp enalapril/ or exp enalaprilat/ or exp fosinopril/ or exp lisinopril/ or exp perindopril/ or exp ramipril/
#10	(((angiotensin and converting enzyme) or ACE or dipeptyl carboxypeptidas$) and (inhibit$ or antagonist$ or block$)).ti,ab,ot,kw.
#11	(benazepril$ 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,ab,ot,kw.
#12	or/9-11

#	**Search History**
#13	angiotensin ii type 1 receptor blockers/ or exp losartan/ or exp saralasin/
#14	(((angiotensin II or AT II receptor or angiotensin receptor) and (block$ or antagonist$ or inhibit$)) or sartan$ or arb$1).ti,ab,ot,kw.
#15	(candesartan$ or eprosartan$ or irbesartan$ or losartan$ or olmesartan$ or saralasin$ or telmisartan$ or valsartan$).ti,ab,ot,kw.
#16	or/13-15
#17	calcium channel blockers/ or exp amlodipine/ or exp diltiazem/ or exp felodipine/ or exp gallopamil/ or exp isradipine/ or exp nicardipine/ or exp nifedipine/ or exp nisoldipine/ or exp nitrendipine/ or exp verapamil/
#18	((calcium adj (antagonist$ or block$ or inhibit$)) or (calcium channel and (block$ or inhibit$))).ti,ab,ot,kw.
#19	(amlodipin$ 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$).ti,ab,ot,kw.
#20	or/17-19
#21	or/4,8,12,16,20
#22	exp hypertension/ or exp blood pressure/
#23	(hypertens$ or antihypertens$ or anti hypertens$).ti,ab,ot.
#24	(systolic pressur$ or diastolic pressur$ or arterial pressur$).ti,ab,ot.
#25	(blood pressur$ or bloodpressur$).ti,ab,ot.
#26	or/22-25
#27	21 and 26
#28	randomized controlled trial.pt.
#29	randomized controlled trials/
#30	random allocation/
#31	cross-over studies/
#32	double-blind method/
#33	single-blind method/
#34	or/28-33
#35	((singl$ or doubl$ or trebl$ or tripl$) and (blind$ or mask$)).ti,ab,ot.
#36	((randomi$ 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$)).ti,ab,ot.
#37	(random$ and (cross over or crossover or group$)).ti,ab,ot.

#	**Search History**
#38	(RCT or placebo$).ti,ab,ot.
#39	or/35-38
#40	34 or 39
#41	exp animals/
#42	exp animal experiments/
#43	41 or 42
#44	exp humans/
#45	43 not 44
#46	addresses.pt.
#47	bibliography.pt.
#48	biography.pt.
#49	"case reports".pt.
#50	"clinical conference".pt.
#51	comment.pt.
#52	congresses.pt.
#53	"consensus development conference nih".pt.
#54	"consensus development conference".pt.
#55	dictionary.pt.
#56	directory.pt.
#57	editorial.pt.
#58	festschrift.pt.
#59	"historical article".pt.
#60	interview.pt.
#61	lectures.pt.
#62	"legal cases".pt.
#63	legislation.pt.
#64	"newspaper article".pt.
#65	"patient education handout".pt.
#66	"periodical index".pt.
#67	"technical report".pt.
#68	or/46-67
#69	27 and 40

#	**Search History**
#70	69 not 45
#71	70 not 68
#72	71 and (200608$ or 200609$ or 20061$ or 2007$).ed. use medf
#73	71 and "2007".yr. use medf
#74	or/72-73
#75	71 and (200608$ or 200609$ or 20061$ or 2007$).up,ep,ed. use prem
#76	71 and ("2006" or "2007").yr. use prem
#77	or/75-76
#78	74 or 77

Nachrecherche nach RCTs in bibliografischen Datenbanken

Suchdatum: 03.10.2007

Suchmaske: OVID

Datenbank: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) <3rd Quarter 2007>

#	**Search History**
#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/
#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$).ti,ab,ot,kw.
#3	1 or 2
#4	adrenergic beta-antagonists/ or exp acebutolol/ or exp atenolol/ or exp betaxolol/ or exp bisoprolol/ or exp bupranolol/ or exp carteolol/ or exp celiprolol/ or exp metipranolol/ or exp metoprolol/ or exp nadolol/ or exp oxprenolol/ or exp penbutolol/ or exp pindolol/ or exp propranolol/ or exp timolol/
#5	((beta adj (antagonist$ or block$)) or ((beta receptor or (beta adj2 adrenergic)) and (antagonist$ or block$ or inhibit$))).ti,ab,ot,kw.
#6	(acebutolol$ 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$).ti,ab,ot,kw.
#7	or/4-6
#8	angiotensin-converting enzyme inhibitors/ or exp captopril/ or exp cilazapril/ or exp enalapril/ or exp enalaprilat/ or exp fosinopril/ or exp lisinopril/ or exp perindopril/ or exp ramipril/
#9	(((angiotensin and converting enzyme) or ACE or dipeptyl carboxypeptidas$) and (inhibit$ or antagonist$ or block$)).ti,ab,ot,kw.
#10	(benazepril$ 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.
#11	or/8-10
#12	angiotensin ii type 1 receptor blockers/ or exp losartan/ or exp saralasin/

#	**Search History**
#13	(((angiotensin II or AT II receptor or angiotensin receptor) and (block$ or antagonist$ or inhibit$)) or sartan$ or arb$1).ti,ab,ot,kw.
#14	(candesartan$ or eprosartan$ or irbesartan$ or losartan$ or olmesartan$ or saralasin$ or telmisartan$ or valsartan$).ti,ab,ot,kw.
#15	or/12-14
#16	calcium channel blockers/ or exp amlodipine/ or exp diltiazem/ or exp felodipine/ or exp gallopamil/ or exp isradipine/ or exp nicardipine/ or exp nifedipine/ or exp nisoldipine/ or exp nitrendipine/ or exp verapamil/
#17	((calcium adj (antagonist$ or block$ or inhibit$)) or (calcium channel and (block$ or inhibit$))).ti,ab,ot,kw.
#18	(amlodipin$ 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$).ti,ab,ot,kw.
#19	or/16-18
#20	or/3,7,11,15,19
#21	exp hypertension/ or exp blood pressure/
#22	(hypertens$ or antihypertens$ or anti hypertens$).ti,ab,ot,kw.
#23	(systolic pressur$ or diastolic pressur$ or arterial pressur$).ti,ab,ot,kw.
#24	(blood pressur$ or bloodpressur$).ti,ab,ot,kw.
#25	or/21-24
#26	20 and 25
#27	26 and ("2006" or "2007").yr.
#28	limit 27 to embase
#29	limit 27 to medline
#30	27 not (28 or 29)
#31	26 and new.uf.
#32	30 or 31

Nachrecherche nach RCTs in bibliografischen Datenbanken

Suchdatum: 06.12.2007

Suchmaske: OVID

Datenbank: Embase <1996 to 2007 Week 48>

#	**Search History**
#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/
#2	diuretic$.ti,ot.
#3	(amilorid$ 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$).ti,ot.
#4	or/1-3
#5	beta adrenergic receptor blocking agent/ or exp acebutolol/ or exp atenolol/ or exp betaxolol/ or exp bisoprolol/ or exp bupranolol/ or exp carteolol/ or exp carvedilol/ or exp celiprolol/ or exp mepindolol/ or exp metipranolol/ or exp metoprolol/ or exp nadolol/ or exp nebivolol/ or exp oxprenolol/ or exp penbutolol/ or exp pindolol/ or exp propranolol/ or exp talinolol/ or exp timolol/
#6	((beta adj (antagonist$ or block$)) or ((beta receptor or (beta adj2 adrenergic)) and (antagonist$ or block$ or inhibit$))).ti,ot.
#7	(acebutolol$ 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$).ti,ot.
#8	or/5-7
#9	dipeptidyl carboxypeptidase inhibitor/ or exp benazepril/ or exp benazeprilat/ or exp captopril/ or exp cilazapril/ or exp cilazaprilat/ or exp enalapril/ or exp enalaprilat/ or exp fosinopril/ or exp fosinoprilat/ or exp imidapril/ or exp imidaprilat/ or exp lisinopril/ or exp moexipril/ or exp moexiprilat/ or exp perindopril/ or exp perindoprilat/ or exp quinapril/ or exp quinaprilat/ or exp ramipril/ or exp ramiprilat/ or exp spirapril/ or exp spiraprilat/ or exp trandolapril/ or exp trandolaprilat/
#10	(((angiotensin and converting enzyme) or ACE or dipeptyl carboxypeptidas$) and (inhibit$ or antagonist$ or block$)).ti,ot.

#	**Search History**
#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$).ti,ot.
#12	or/9-11
#13	angiotensin receptor antagonist/ or exp candesartan/ or exp eprosartan/ or exp irbesartan/ or exp losartan/ or exp olmesartan/ or exp telmisartan/ or exp valsartan/
#14	(((angiotensin II or AT II receptor or angiotensin receptor) and (block$ or antagonist$ or inhibit$)) or sartan$ or arb$1).ti,ot.
#15	(candesartan$ or eprosartan$ or irbesartan$ or losartan$ or olmesartan$ or saralasin$ or telmisartan$ or valsartan$).ti,ot.
#16	or/13-15
#17	calcium channel blocking agent/ or exp amlodipine/ or exp diltiazem/ or exp felodipine/ or exp gallopamil/ or exp isradipine/ or exp lacidipine/ or exp lercanidipine/ or exp manidipine/ or exp nicardipine/ or exp nifedipine/ or exp nilvadipine/ or exp nisoldipine/ or exp nitrendipine/ or exp verapamil/
#18	((calcium adj (antagonist$ or block$ or inhibit$)) or (calcium channel and (block$ or inhibit$))).ti,ot.
#19	(amlodipin$ 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$).ti,ot.
#20	or/17-19
#21	or/4,8,12,16,20
#22	exp hypertension/ or exp blood pressure/
#23	(hypertens$ or antihypertens$ or anti hypertens$).ti,ab,ot.
#24	(systolic pressur$ or diastolic pressur$ or arterial pressur$).ti,ab,ot.
#25	(blood pressur$ or bloodpressur$).ti,ab,ot.
#26	or/22-25
#27	21 and 26
#28	randomized controlled trials/
#29	random allocation/
#30	cross-over studies/
#31	double-blind method/
#32	single-blind method/
#33	or/28-32
#34	((singl$ or doubl$ or trebl$ or tripl$) and (blind$ or mask$)).ti,ab,ot.

#	**Search History**
#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$)).ti,ab,ot.
#36	(random$ and (cross over or crossover or group$)).ti,ab,ot.
#37	(RCT or placebo$).ti,ab,ot.
#38	or/34-37
#39	33 or 38
#40	exp animal/
#41	exp animal experiment/
#42	40 or 41
#43	exp human/
#44	42 not 43
#45	"conference paper".pt.
#46	editorial.pt.
#47	note.pt.
#48	or/45-47
#49	27 and 39
#50	49 not 44
#51	50 not 48
#52	51 and ("200736" or "200737" or "200738" or "200739" or 20074$).ew.

Nachrecherche nach RCTs in bibliografischen Datenbanken

Suchdatum: 06.12.2007

Suchmaske: OVID

Datenbank: Ovid MEDLINE(R) <1996 to November Week 2 2007>, Ovid MEDLINE(R) In-Process & Other Non-Indexed Citations <December 03, 2007>

#	**Search History**
#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/
#2	diuretic$.ti,ab,ot,kw.
#3	(amilorid$ 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$).ti,ab,ot,kw.
#4	or/1-3
#5	adrenergic beta-antagonists/ or exp acebutolol/ or exp atenolol/ or exp betaxolol/ or exp bisoprolol/ or exp bupranolol/ or exp carteolol/ or exp celiprolol/ or exp metipranolol/ or exp metoprolol/ or exp nadolol/ or exp oxprenolol/ or exp penbutolol/ or exp pindolol/ or exp propranolol/ or exp timolol/
#6	((beta adj (antagonist$ or block$)) or ((beta receptor or (beta adj2 adrenergic)) and (antagonist$ or block$ or inhibit$))).ti,ab,ot,kw.
#7	(acebutolol$ 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$).ti,ab,ot,kw.
#8	or/5-7
#9	angiotensin-converting enzyme inhibitors/ or exp captopril/ or exp cilazapril/ or exp enalapril/ or exp enalaprilat/ or exp fosinopril/ or exp lisinopril/ or exp perindopril/ or exp ramipril/
#10	(((angiotensin and converting enzyme) or ACE or dipeptyl carboxypeptidas$) and (inhibit$ or antagonist$ or block$)).ti,ab,ot,kw.
#11	(benazepril$ 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,ab,ot,kw.
#12	or/9-11

#	**Search History**
#13	angiotensin ii type 1 receptor blockers/ or exp losartan/ or exp saralasin/
#14	(((angiotensin II or AT II receptor or angiotensin receptor) and (block$ or antagonist$ or inhibit$)) or sartan$ or arb$1).ti,ab,ot,kw.
#15	(candesartan$ or eprosartan$ or irbesartan$ or losartan$ or olmesartan$ or saralasin$ or telmisartan$ or valsartan$).ti,ab,ot,kw.
#16	or/13-15
#17	calcium channel blockers/ or exp amlodipine/ or exp diltiazem/ or exp felodipine/ or exp gallopamil/ or exp isradipine/ or exp nicardipine/ or exp nifedipine/ or exp nisoldipine/ or exp nitrendipine/ or exp verapamil/
#18	((calcium adj (antagonist$ or block$ or inhibit$)) or (calcium channel and (block$ or inhibit$))).ti,ab,ot,kw.
#19	(amlodipin$ 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$).ti,ab,ot,kw.
#20	or/17-19
#21	or/4,8,12,16,20
#22	exp hypertension/ or exp blood pressure/
#23	(hypertens$ or antihypertens$ or anti hypertens$).ti,ab,ot.
#24	(systolic pressur$ or diastolic pressur$ or arterial pressur$).ti,ab,ot.
#25	(blood pressur$ or bloodpressur$).ti,ab,ot.
#26	or/22-25
#27	21 and 26
#28	randomized controlled trial.pt.
#29	randomized controlled trials/
#30	random allocation/
#31	cross-over studies/
#32	double-blind method/
#33	single-blind method/
#34	or/28-33
#35	((singl$ or doubl$ or trebl$ or tripl$) and (blind$ or mask$)).ti,ab,ot.
#36	((randomi$ 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$)).ti,ab,ot.
#37	(random$ and (cross over or crossover or group$)).ti,ab,ot.

#	**Search History**
#38	(RCT or placebo$).ti,ab,ot.
#39	or/35-38
#40	34 or 39
#41	exp animals/
#42	exp animal experiments/
#43	41 or 42
#44	exp humans/
#45	43 not 44
#46	addresses.pt.
#47	bibliography.pt.
#48	biography.pt.
#49	"case reports".pt.
#50	"clinical conference".pt.
#51	comment.pt.
#52	congresses.pt.
#53	"consensus development conference nih".pt.
#54	"consensus development conference".pt.
#55	dictionary.pt.
#56	directory.pt.
#57	editorial.pt.
#58	festschrift.pt.
#59	"historical article".pt.
#60	interview.pt.
#61	lectures.pt.
#62	"legal cases".pt.
#63	legislation.pt.
#64	"newspaper article".pt.
#65	"patient education handout".pt.
#66	"periodical index".pt.
#67	"technical report".pt.
#68	or/46-67
#69	27 and 40

#	**Search History**
#70	69 not 45
#71	70 not 68
#72	71 and (200709$ or 20071$).up. use medf
#73	71 and (200709$ or 20071$).up. use prem
#74	72 or 73

Nachrecherche nach RCTs in bibliografischen Datenbanken

Suchdatum: 06.12.2007

Suchmaske: OVID

Datenbank: Cochrane Central Register of Controlled Trials (CCTR) <4th Quarter 2007>

#	**Search History**
#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/
#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$).ti,ab,ot,kw.
#3	1 or 2
#4	adrenergic beta-antagonists/ or exp acebutolol/ or exp atenolol/ or exp betaxolol/ or exp bisoprolol/ or exp bupranolol/ or exp carteolol/ or exp celiprolol/ or exp metipranolol/ or exp metoprolol/ or exp nadolol/ or exp oxprenolol/ or exp penbutolol/ or exp pindolol/ or exp propranolol/ or exp timolol/
#5	((beta adj (antagonist$ or block$)) or ((beta receptor or (beta adj2 adrenergic)) and (antagonist$ or block$ or inhibit$))).ti,ab,ot,kw.
#6	(acebutolol$ 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$).ti,ab,ot,kw.
#7	or/4-6
#8	angiotensin-converting enzyme inhibitors/ or exp captopril/ or exp cilazapril/ or exp enalapril/ or exp enalaprilat/ or exp fosinopril/ or exp lisinopril/ or exp perindopril/ or exp ramipril/
#9	(((angiotensin and converting enzyme) or ACE or dipeptyl carboxypeptidas$) and (inhibit$ or antagonist$ or block$)).ti,ab,ot,kw.
#10	(benazepril$ 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.
#11	or/8-10
#12	angiotensin ii type 1 receptor blockers/ or exp losartan/ or exp saralasin/

#	**Search History**
#13	(((angiotensin II or AT II receptor or angiotensin receptor) and (block$ or antagonist$ or inhibit$)) or sartan$ or arb$1).ti,ab,ot,kw.
#14	(candesartan$ or eprosartan$ or irbesartan$ or losartan$ or olmesartan$ or saralasin$ or telmisartan$ or valsartan$).ti,ab,ot,kw.
#15	or/12-14
#16	calcium channel blockers/ or exp amlodipine/ or exp diltiazem/ or exp felodipine/ or exp gallopamil/ or exp isradipine/ or exp nicardipine/ or exp nifedipine/ or exp nisoldipine/ or exp nitrendipine/ or exp verapamil/
#17	((calcium adj (antagonist$ or block$ or inhibit$)) or (calcium channel and (block$ or inhibit$))).ti,ab,ot,kw.
#18	(amlodipin$ 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$).ti,ab,ot,kw.
#19	or/16-18
#20	or/3,7,11,15,19
#21	exp hypertension/ or exp blood pressure/
#22	(hypertens$ or antihypertens$ or anti hypertens$).ti,ab,ot,kw.
#23	(systolic pressur$ or diastolic pressur$ or arterial pressur$).ti,ab,ot,kw.
#24	(blood pressur$ or bloodpressur$).ti,ab,ot,kw.
#25	or/21-24
#26	20 and 25
#27	26 and new.uf.

Anhang B: Liste der im Volltext überprüften, aber ausgeschlossenen Studien mit Ausschlussgründen

Ausschlussgrund A2: Mehrfachpublikationen ohne relevante Zusatzinformation

Aksnes TA, Kjeldsen SE, Rostrup M, Omvik P, Hua TA, Julius S. Impact of new-onset diabetes mellitus on cardiac outcomes in the Valsartan Antihypertensive Long-term Use Evaluation (VALUE) trial population. Hypertension 2007; 50(3): 467-473.

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.

Arnett DK, Davis BR, Ford CE, Boerwinkle E, Leiendecker-Foster C, Miller MB 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.

Bang LE, Wiinberg N, Wachtell K, Larsen J, Olsen MH, Tuxen C et al. Losartan versus atenolol on 24-hour ambulatory blood pressure: a LIFE substudy. Blood Press. 2007; 16(6): 392-397

Barzilay JI, Davis BR, Bettencourt J, Margolis KL, Goff DC Jr, Black H 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.

Black HR, Elliott WJ, Grandits G, Grambsch P, Lucente T, Neaton JD et al. Results of the Controlled ONset Verapamil INvestigation of Cardiovascular Endpoints (CONVINCE) trial by geographical region. J Hypertens 2005; 23(5): 1099-1106.

Cushman WC, Ford CE, Cutler JA, Margolis KL, Davis BR, Grimm RH 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.

Davis BR, Piller LB, Cutler JA, Furberg C, Dunn K, Franklin S et al. Role of diuretics in the prevention of heart failure: the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial. Circulation 2006; 113(18): 2201-2210.

Devereux RB, De Faire U, Fyhrquist F, Harris KE, Ibsen H, Kjeldsen SE et al. Blood pressure reduction and antihypertensive medication use in the losartan intervention for endpoint reduction in hypertension (LIFE) study in patients with hypertension and left ventricular hypertrophy. Curr Med Res Opin 2007; 23(2): 259-270.

Einhorn PT, Davis BR, Massie BM, Cushman WC, Piller LB, Simpson LM et al. The Antihypertensive and Lipid Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT) Heart Failure Validation Study: diagnosis and prognosis. Am Heart J 2007; 153(1): 42-53.

Ekbom T, Linjer E, Hedner T, Lanke J, De Faire U, Wester PO 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.

Julius S, Weber MA, Kjeldsen SE, McInnes GT, Zanchetti A, Brunner HR et al. The Valsartan Antihypertensive Long-Term Use Evaluation (VALUE) trial: outcomes in patients receiving monotherapy. Hypertension 2006; 48(3): 385-391.

Niklason A, Hedner T, Niskanen L, Lanke J. 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.

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.

Okin PM, Wachtell K, Devereux RB, Harris KE, Jern S, Kjeldsen SE et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy and decreased incidence of new-onset atrial fibrillation in patients with hypertension. JAMA 2006; 296(10): 1242-1248.

Okin PM, Devereux RB, Harris KE, Jern S, Kjeldsen SE, Julius S et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy is associated with less hospitalization for heart failure in hypertensive patients. Ann Intern Med 2007; 147(5): 311-319.

Olsen MH, Wachtell K, Dahlöf B, Devereux RB, Ibsen H, Kjeldsen SE et al. The effect of losartan compared with atenolol on the incidence of revascularization in patients with hypertension and electrocardiographic left ventricular hypertrophy: the LIFE study. J Hum Hypertens 2006; 20(6): 460-464.

Pedersen OL, Mancia G, Pickering T, Hoegholm A, Julius S, Kjeldsen SE et al. Ambulatory blood pressure monitoring after 1 year on valsartan or amlodipine-based treatment: a VALUE substudy. J Hypertens 2007; 25(3): 707-712.

Phillips RA, Faulkner M, Gassman J, Jaen L, Kusek JW, Norris K et al. Recruitment of African Americans with chronic renal insufficiency into a multicenter clinical trial: the African American study of kidney disease and hypertension. J Clin Hypertens 2004; 6(8): 430-436.

Piller LB, Ford CE, Davis BR, Nwachuku C, Black HR, Oparil S et al. Incidence and predictors of angioedema in elderly hypertensive patients at high risk for cardiovascular disease: a report from the Antihypertensive and Lipid-Lowering Treatment to Prevent Heart Attack Trial (ALLHAT). J Clin Hypertens 2006; 8(9): 649-656.

Reims HM, Oparil S, Kjeldsen SE, Devereux RB, Julius S, Brady WE 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.

Ruilope LM, Zanchetti A, Julius S, McInnes GT, Segura J, Stolt P et al. Prediction of cardiovascular outcome by estimated glomerular filtration rate and estimated creatinine clearance in the high-risk hypertension population of the VALUE trial. J Hypertens 2007; 25(7): 1473-1479.

Wachtell K, Hornestam B, Lehto M, Slotwiner DJ, Gerdts E, Olsen MH 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.

Wachtell K, Lehto M, Gerdts E, Olsen MH, Hornestam B, Dahlöf B 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.

Wachtell K, Okin PM, Olsen MH, Dahlöf B, Devereux RB, Ibsen H et al. Regression of electrocardiographic left ventricular hypertrophy during antihypertensive therapy and reduction in sudden cardiac death: the LIFE Study. Circulation 2007; 116(7): 700-705.

Zanchetti A, Bond MG, Hennig M, Tang R, Hollweck R, Mancia G 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.

Zanchetti A, Julius S, Kjeldsen S, McInnes GT, Hua T, Weber M et al. Outcomes in subgroups of hypertensive patients treated with regimens based on valsartan and amlodipine: an analysis of findings from the VALUE trial. J Hypertens 2006; 24(11): 2163-2168.

Zineh I, Cooper-deHoff RM, Wessel TR, Arant CB, Sleight P, Geiser EA et al. Global differences in blood pressure control and clinical outcomes in the INternational VErapamil SR-Trandolapril STudy (INVEST). Clin Cardiol 2005; 28(7): 321-328.

Ausschlussgrund A3: Abstractpublikation ohne Volltext

INNOVATION: Incipient to overt: angiotensin II receptor blocker, telmisartan, investigation on type II diabetic nephropathy. 2005.

TRENDY: Telmisartan versus ramipril in renal endothelial dysfunction. 2005.

Farmer JA. Effect of ramipril on the incidence of diabetes (DREAM study). Curr Atheroscler Rep 2007; 9(2): 95.

Kulschewski A. Blood-pressure rhythm in acute cerebral ischemia: analyses from the ACCESS-Study; Acute Candesartan Dilexetil Evaluation in Stroke Survivors. Dtsch Med Wochenschr 2003; 128(Suppl 3): S160.

Nestico PF. Correction: „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). JAMA 2004; 291(18): 2196.

Stumpe KO, Schremmer D, Jorger U, Fritschka E, Stumpe I, Ludwig M. Differential regressive effects of amlodipine and enalapril on early wall changes of the common carotid artery: results of a 2-year randomized double-blind trial in hypertensive patients. Stroke 2006; 37(2): 663-664.

Suzuki H. Cardiovascular outcome in the candesartan primary hypertension trial of Japanese patients. J Hypertens 2004; 22(Suppl 1): S144.

Einschlussgrund E1: Keine Patienten mit dauerhafter Erhöhung der Blutdruckwerte wie unter 4.1. definiert

Berl T, Hunsicker LG, Lewis JB, Pfeffer MA, Porush JG, Rouleau JL 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.

Lewis EJ, Hunsicker LG, Clarke WR, Berl T, Pohl MA, Lewis JB 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.

Ruggenenti P, Fassi A, Ilieva AP, Bruno S, Iliev IP, Brusegan V et al. Preventing microalbuminuria in type 2 diabetes. N Engl J Med 2004; 351(19): 1941-1951.

Solignac M. Results of the VALIANT trial in post-infarction [Französisch]. Presse Med 2004; 33(11): 755-758.

Solomon SD, Skali H, Anavekar NS, Bourgoun M, Barvik S, Ghali JK 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.

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 4.2 definiert

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.

Effect of antihypertensive treatment on stroke recurrence. JAMA 1974; 229(4): 409-418.

Tight blood pressure control and risk of macrovascular and microvascular complications in type 2 diabetes: UKPDS 38. BMJ 1998; 317(7160): 703-713.

Bakris GL, Gaxiola E, Messerli FH, Mancia G, Erdine S, Cooper-deHoff R et al. Clinical outcomes in the diabetes cohort of the INternational VErapamil SR-Trandolapril study. Hypertension 2004; 44(5): 637-642.

Black HR, Elliott WJ, Neaton JD, Grandits G, Grambsch P, Grimm RH Jr et al. Baseline characteristics and early blood pressure control in the CONVINCE Trial. Hypertension 2001; 37(1): 12-18.

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.

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.

Dart AM, Cameron JD, Gatzka CD, Willson K, Liang YL, Berry KL et al. Similar effects of treatment on central and brachial blood pressures in older hypertensive subjects in the Second Australian National Blood Pressure Trial. Hypertension 2007; 49(6): 1242-1247.

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.

Hansson L, Lindholm LH, Ekbom T, Dahlof 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.

Hansson L. Results of the STOP-Hypertension-2 trial. Blood Press Suppl 2000; 2: 17-20.

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.

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.

Lindholm LH, Hansson L, Ekbom T, Dahlöf B, Lanke J, Linjer E 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. J Hypertens 2000; 18(11): 1671-1675.

Mancia G, Messerli F, Bakris G, Zhou Q, Champion A, Pepine CJ. Blood pressure control and improved cardiovascular outcomes in the International Verapamil SR-Trandolapril Study. Hypertension 2007; 50(2): 299-305.

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 Ophthal 2004; 122(11): 1631-1640.

Messerli FH. Implications of discontinuation of doxazosin arm of ALLHAT. Lancet 2000; 355(9207): 863-864.

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.

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.

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.

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.

Suzuki H, Kanno Y. Effects of candesartan on cardiovascular outcomes in Japanese hypertensive patients. Hypertens Res 2005; 28(4): 307-314.

Uretsky S, Messerli FH, Bangalore S, Champion A, Cooper-deHoff RM et al. Obesity paradox in patients with hypertension and coronary artery disease. Am J Med 2007; 120(10): 863-870.

Wennberg R, Zimmermann C. The PROGRESS trial three years later: time for a balanced report of effectiveness. BMJ 2004; 329(7472): 968-970.

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.

Einschlussgrund E3: Keine Angaben zu Zielgrößen, die sich aus den im Abschnitt 4.3 formulierten Therapiezielen ableiten lassen

Gerdts E, Roman MJ, Palmieri V, Wachtell K, Smith G, Nieminen MS et al. Impact of age on left ventricular hypertrophy regression during antihypertensive treatment with losartan or atenolol (the LIFE study). J Hum Hypertens 2004; 18(6): 417-422.

Gerdts E, Wachtell K, Omvik P, Otterstad JE, Oikarinen L, Boman K et al. Left atrial size and risk of major cardiovascular events during antihypertensive treatment: losartan intervention for endpoint reduction in hypertension trial. Hypertension 2007; 49(2): 311-316.

Hosohata K, Saito S, Asayama K, Ohkubo T, Kikuya M, Metoki H et al. Progress report on the Hypertension Objective Treatment Based on Measurement by Electrical Devices of Blood Pressure (HOMED-BP) study: status at february 2004. Clin Exp Hypertens 2007; 29(1): 69-81.

Jamerson K, Bakris GL, Dahlöf B, Pitt B, Velazquez E, Gupte J et al. Exceptional early blood pressure control rates: the ACCOMPLISH trial. Blood Press 2007; 16(2): 80-86.

Mancia G, Parati G, Bilo G, Maronati A, Omboni S, Baurecht H et al. Assessment of long-term antihypertensive treatment by clinic and ambulatory blood pressure: data from the European Lacidipine Study on Atherosclerosis. J Hypertens 2007; 25(5): 1087-1094.

Neutel JM, Smith DH, Weber MA, Schofield L, Purkayastha D, Gatlin M. Efficacy of combination therapy with amlodipine besylate/benazepril hydrochloride for lowering systolic blood pressure in stage 2 hypertension. Am J Geriatr Cardiol 2006; 15(3): 142-150.

Paliotti R, Ciulla MM, Hennig M, Tang R, Bond MG, Mancia G 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)

Almgren T, Wilhelmsen L, Samuelsson O, Himmelmann A, Rosengren A, Andersson OK. Diabetes in treated hypertension is common and carries a high cardiovascular risk: results from a 28-year follow-up. J Hypertens 2007; 25(6): 1311-1317.

Boulanger JM, 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.

Mosenkis A, Townsend RR. Treatment of hypertension in the very elderly: morbidity vs. mortality. J Clin Hypertens 2005; 7(9): 554-568.

Sika M, Lewis J, Douglas J, Erlinger T, Dowie D, Lipkowitz M et al. Baseline characteristics of participants in the African American Study of Kidney Disease and Hypertension (AASK) Clinical Trial and Cohort Study. Am J Kidney Dis 1989; 50(1): 78-89.

Einschlussgrund E5: Unter 500 Patienten oder 1000 Patientenjahre pro Untersuchungsgruppe

Randomized double-blind comparison of a calcium antagonist and a diuretic in elderly hypertensives. Hypertension 1999; 34(5): 1129-1133.

Agodoa LY, Appel L, Bakris GL, Beck G, Bourgoignie J, Briggs JP et al. Effect of ramipril vs amlodipine on renal outcomes in hypertensive nephrosclerosis: a randomized controlled trial. JAMA 2001; 285(21): 2719-2728.

Ariff B, Zambanini A, Vamadeva S, Barratt D, Xu Y, Sever P et al. Candesartan- and atenolol-based treatments induce different patterns of carotid artery and left ventricular remodeling in hypertension. Stroke 2006; 37(9): 2381-2384.

Bulpitt CJ, Beckett NS, Cooke J, Dumitrascu DL, Gil-Extremera B, Nachev C et al. Results of the pilot study for the Hypertension in the Very Elderly Trial. J Hypertens 2003; 21(12): 2409-2417.

Bursztyn M. Long-acting nifedipine in moderate and severe hypertensive patients with serious concomitant diseases. Am Heart J 1985; 110(1 Pt 1): 96-101.

Frishman WH, Ram CVS, McMahon FG, Chrysant SG, Graff A, Kupiec JW. 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.

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.

Grimm RH Jr, Grandits GA, Prineas RJ, McDonald RH, Lewis CE, Flack JM 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.

Juel Jensen BE, Pearl M. Chlorothiazide in treatment of high blood-pressure: results of a controlled trial. Br Med J 1960; 1(5172): 523-527.

Kirchberg A. Antihypertensive Therapie mit Kalziumantagonisten und ACE-Hemmern bei Patienten nach zerebraler Ischämie.. Nieren-und Hochdruckkrankheiten 1996; 25(8): 385-387.

Lindholm LH, Kartman B, Carlberg B, Persson M, Svensson A, Samuelsson O. Cost implications of development of diabetes in the ALPINE study. J Hypertens Suppl 2006; 24(1): S65-S72.

Logan A. BENEDICT in the treatment of hypertension. Curr Hypertens Rep 2005; 7(2): 121-123.

Lu F. Clinical trial of perindopril influence for the complication in hypertensive patients with stroke history by lowering blood pressure. Chinese Journal of Evidence-Based Medicine 2002; 2(3): 162-166.

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.

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.

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.

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.

Tatti P, Pahor M, Byington RP, Di Mauro P, 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.

Einschlussgrund E6: Mindestbeobachtungszeit unter 1 Jahr

Andreadis EA, Tsourous GI, Marakomichelakis GE, Katsanou PM, Fotia ME, Vassilopoulos CV et al. 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.

Gosse P, Neutel JM, Schumacher H, Lacourciere Y, Williams B, Davidai G. The effect of telmisartan and ramipril on early morning blood pressure surge: a pooled analysis of two randomized clinical trials. Blood Press Monit 2007; 12(3): 141-147.

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. Med Klin 2004; 99(Abstract-Band): 125-126.

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.

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.

Smith TR, Philipp T, Vaisse B, Bakris GL, Wernsing M, Yen J et al. Amlodipine and valsartan combined and as monotherapy in stage 2, elderly, and black hypertensive patients: subgroup analyses of 2 randomized, placebo-controlled studies. J Clin Hypertens 2007; 9(5): 355-364.

Anhang C: Liste der gescreenten systematischen Übersichten

ACE inhibitors beneficial in diabetics. South African Family Practice 2005; 47(1): 18.

Atenolol monotherapy increases deaths compared with other antihypertensives. Evidence-based Healthcare and Public Health 2005; 9(3): 257-258.

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.

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.

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 Pressure and Cardiovascular Prevention 2005; 12(1): 27-35.

Andrawes WF, Bussy C, Belmin J. Prevention of cardiovascular events in elderly people. Drugs Aging 2005; 22(10): 859-876.

Angeli F, Verdecchia P, Reboldi GP, Gattobigio R, Bentivoglio M, Staessen JA et al. 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.

Angeli F, Verdecchia P, Reboldi GP, Gattobigio R, Bentivoglio M, Staessen JA et al. 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.

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.

Banerjee D, Materson BJ. Blood pressure-independent impact of antihypertensive agents on cardiovascular and renal disease. Curr Hypertens Rep 2002; 4(6): 445-452.

Bath P. Blood Press-lowering for secondary prevention of stroke: ACE inhibition is not the key. Stroke 2003; 34(5): 1334-1335.

Bell DS. Optimizing treatment of diabetes and cardiovascular disease with combined alpha, beta-blockade. Curr Med Res Opin 2005; 21(8): 1191-1200.

Bohler S, Pittrow D, Bramlage P, Kirch W. Drug interactions with angiotensin receptor blockers. Expert Opin Drug Saf 2005; 4(1): 7-18.

Brewster LLM, Kleijnen J, Van Montfrans GA. Effect of antihypertensive drugs on mortality, morbidity and blood pressure in blacks.Chochrane Database Syst Rev 2005; (1): CD005183.

Brewster LM, Van Montfrans GA, Kleijnen J. Systematic review: antihypertensive drug therapy in black patients. Ann Intern Med 2004; 141(8): 614-627.

Brook RD. Drug selection in hypertension. ACC Curr J Rev 2004; 13(12): 21-26.

Brousil JA, Burke JM. Olmesartan medoxomil: an angiotensin II-receptor blocker. Clin Ther 2003; 25(4): 1041-1055.

Carlberg B, Samuelsson O, Lindholm LH. Atenolol in hypertension: is it a wise choice? Lancet 2004; 364(9446): 1684-1689.

Casas JP, Chua W, Loukogeorgakis S, Vallance P, Smeeth L, Hingorani AD et al. 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.

Centre for Reviews and Dissemination. Effectiveness of anthypertensive drugs in black people. 2004 [Zugriff: 07.07.2009]. (Effective Health Care Bulletin; Band 8(4)). URL: http://www.york.ac.uk/inst/crd/EHC/ehc84.pdf.

Chaudhry SI, Krumholz HM, Foody JM. Systolic hypertension in older persons. JAMA 2004; 292(9): 1074-1080.

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.

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.

Elliott WJ, Bandari A. The role of calcium antagonists in stroke prevention. J Clin Hypertens 2005; 7(4 Suppl 1): 5-8.

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.

Fuchs FD. Common blood pressure treatments lower the risk of major cardiovascular events. Evidence-Based Healthcare 2004; 8(3): 153-155.

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.

Goderis G, Boland B. Cardiovascular prevention in type 2 diabetic patients: review of efficacious treatments. Acta Clin Belg 2004; 59(6): 329-339.

Grossman E, Messerli FH. Are calcium antagonists beneficial in diabetic patients with hypertension? Am J Med 2004; 116(1): 44-49.

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.

Khan NA, McAlister FA, Lewanczuk RZ, Touyz RM, Padwal R, Rabkin SW 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.

Kjeldsen SE, Fossum E, Reims HM, Hoieggen A. Hypertension treatment and stroke prevention. Blood Press 2003; 12(5-6): 264-268.

Law M, Wald N, Morris J. Lowering blood pressure to prevent myocardial infarction and stroke: a new preventive strategy. Health Technol Assess 2003; 7(31): 1-94.

Levine CB, Fahrbach KR, Frame D, Connelly JE, Estok RP, Stone LR. Effect of amlodipine on systolic blood pressure. Clin Ther 2003; 25(1): 35-57.

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.

Lip GYH, Makin AJ. Treatment of hypertension in peripheral arterial disease . Chochrane Database Syst Rev 2003; (2): CD003075.

Malaysian Health Technology Assessment Unit. Management of moderately elevated blood pressure. Kuala Lumpur: MHTAU; 2003.

Mancia G. Prevention and treatment of stroke patients with hypertension. Clin Ther 2004; 26(5): 631-648.

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.

McAlister FA, Zarnke KB, Campbell NRC, Feldman RD, Levine M, Mahon J et al. The 2001 Canadian recommendations for the management of hypertension; part two: therapy. Can J Cardiol 2002; 18(6): 625-641.

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.

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.

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.

Park KW. Angiotensin-converting enzyme inhibitors, AG receptor blockers, and aldosterone receptor antagonists. Int Anesthesiol Clin 2005; 43(2): 23-37.

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.

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.

Rashid P, Leonardi-Bee J, Bath P. blood pressure reduction and secondary prevention of stroke and other vascular events: a systematic review. Stroke 2003; 34(11): 2741-2748.

Reznik J, Newton W. Diuretics are first choice for hypertension. J Fam Pract 2003; 52(9): 664-667.

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.

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.

Siebenhofer A, Plank J, Horvath K, Berghold A, Sutton AJ, Sommer R et al. 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.

Staessen JA, Wang J-G, Birkenhager WH. Outcome beyond blood pressure control? Eur Heart J 2003; 24(6): 504-514.

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

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.

Strippoli GFM, Craig ME, Craig JC. Antihypertensive agents for preventing diabetic kidney disease. Chochrane Database Syst Rev 2005; (4): CD004136.

Swedish Council on Technology Assessment in Health Care. Moderately elevated blood press: a systematic review. Stockholm: SBU; 2004.

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.

Vijan S, Hayward RA. Treatment of hypertension in type 2 diabetes mellitus: blood pressure goals, choice of agents, and setting priorities in diabetes care. Ann Intern Med 2003; 138(7): 593-602.

Vuong AD, Annis LG, Suarez EC, Perreault MM. Ramipril for the prevention and treatment of cardiovascular disease. Ann Pharmacother 2003; 37(3): 412-419.

Weber MA. Cardiovascular protection with angiotensin-converting enzyme inhibitors: more evidence, but a question remains. Cardiovasc Rev Rep 2003; 24(11): 592-594.

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: Anfragen an Autoren und deren Antworten

Tabelle 33: Anfrage an Autoren und deren Antworten

Studie	Publikation	Angeschriebene Person (Datum)	Inhalt der Anfrage	Antwort (Antwort durch / Datum / Inhalt)
AASK	Wright 2002	J. T. Wright (14.09.2006)	Anfrage zu Studienmethodik und Ergebnissen.	Bislang wurde keine Antwort erhalten.
ABCD	Estacio 1998	R. W. Schrier[a] (14.09.2006)	Anfrage zu Studienmethodik und Ergebnissen.	Bislang wurde keine Antwort erhalten.
ALLHAT	The ALLHAT Officers and Coordinators for the ALLHAT Collaborative Research Group 2002	B. R. Davis (14.09.2006)	Anfrage zu Ergebnissen.	S. L. Pressel, 06.10.2006: Methodenkapitel zu gesundheitsbezogener Lebensqualität, unerwünschte Ereignisse wurden als Anhang elektronisch zur Verfügung gestellt. Ergebnisse zu Myokardinfarkt dürfen erst zur Verfügung gestellt werden, wenn die Daten durch das National Heart Lung and Blood Institute erhältlich sind.

(Fortsetzung)

Tabelle 33 (Fortsetzung): Anfrage an Autoren und deren Antworten

Studie	Publikation	Angeschriebene Person (Datum)	Inhalt der Anfrage	Antwort (Antwort durch / Datum / Inhalt)
ANBP2	Management Committee on behalf of the High Blood Pressure Research Council of Australia 1997	C. M. Reid (31.08.2007)	Anfrage zu Ergebnissen.	C. M. Reid, 24.01.2008: Anzahl der Patienten, die in der ACE-Hemmer-Gruppe ein Diuretikum erhielten, betrug 745 (24 %). C. M. Reid, 14.02.2008: Aufgrund des PROBE-Designs kann nicht beantwortet werden, wie viele Patienten in der ACE-Hemmer-Gruppe innerhalb der Eskalationsstufe 3, wie im Protokoll definiert, ein Diuretikum erhielten.
ELSA	Zanchetti 2002	A. Zanchetti (14.09.2006)	Anfrage zu Studienmethodik und Ergebnissen.	Bislang wurde keine Antwort erhalten.
LIFE	Dahlöff 1997	B. Dahlöff (19.09.2006)	Anfrage zu Studienmethodik und Ergebnissen.	Bislang wurde keine Antwort erhalten.
INSIGHT	Brown 2000	M. Brown (14.09.2006)	Anfrage zu Studienmethodik und Ergebnissen.	C. Molton, 18.09.2006: Verweis auf weitere Publikationen. Im Bericht verwendbare Angaben zu Studienmethodik.
JMIC-B	Yoshiki 2004	Y. Yoshiki (14.09.2006)	Anfrage zu Studienmethodik und Ergebnissen.	Y. Yoshiki, 11.10.2006: Im Bericht verwendbare Angaben zu Studienmethodik und Ergebnissen.
MOSES	Lüders 2005	S. Lüders (14.09.2006)	Anfrage zu Studienmethodik und Ergebnissen.	Bislang wurde keine Antwort erhalten.

(Fortsetzung)

Tabelle 33 (Fortsetzung): Anfrage an Autoren und deren Antworten

Studie	Publikation	Angeschriebene Person (Datum)	Inhalt der Anfrage	Antwort (Antwort durch / Datum / Inhalt)
MIDAS	Borhani 1996	V. M. Buckalew[a] (14.09.2006)	Anfrage zu Studienmethodik und Ergebnissen.	V. M. Buckalew, 25.09.2006: Angaben zu Studiendesign können nicht beantwortet werden. Es kann auch keine Person benannt werden, die die Fragen beantworten könnte. Datenbank mit Ergebnissen kann zur Verfügung gestellt werden.
MRC-TMH	MRC Working Party 1992	Medical Research Council (14.04.2008)	Anfrage zu Studienmethodik.	W. Raymond, 15.05.2008: Es wird geprüft, ob Informationen zu der Anfrage zur Studienmethodik vorhanden sind.
UKPDS	Holman 1998	R. Holman (14.09.2006)	Anfrage zu Studienmethodik und Ergebnissen.	R. Holman, 08.12.2006: Keine im Bericht verwendbaren Angaben zu Studienmethodik und Ergebnissen.
SHELL	Malacco 2003	E. Malacco (20.07.2006)	Anfrage zu Studienmethodik und Ergebnissen.	Bislang wurde keine Antwort erhalten.
VALUE	Julius 2004	S. Julius (14.09.2006)	Anfrage zu Studienmethodik und Ergebnissen.	S. Julius, 03.10.2006: Anfrage wurde an Prof. Sverre Kjeldsen weitergeleitet. S. Kjeldsen, 07.10.2006: Im Bericht verwendbare Angaben zu Studienmethodik.

(Fortsetzung)

Tabelle 33 (Fortsetzung): Anfrage an Autoren und deren Antworten

Studie	Publikation	Angeschriebene Person (Datum)	Inhalt der Anfrage	Antwort (Antwort durch / Datum / Inhalt)
VHAS	Rosei 1997	A. Zanchetti [a] (20.07.2006)	Anfrage zu Studienmethodik und Ergebnissen.	Bislang wurde keine Antwort erhalten.

a: Als Korrespondenzadresse angegeben.

PROBE: prospective randomized open-label with blinding of endpoint.

Anhang E: Informationen zu Studien aus dem Stellungnahmeverfahren

MERCK

MEMO

TO:	Hemant M. Phatak	**LOC:**	
CC:	Jonathan M. Edelman	**LOC:**	
FROM:	Paulette Lyle	**LOC:**	
SUBJECT:	Blinding and concealment of allocation of drug supplies in the LIFE study	**DATE:**	3/7/2007

The study drug concealment and blinding procedures were described in the LIFE protocol and operations manual.

Blinded losartan, atenolol, and placebo drug supplies were used in the LIFE study. Each study site was provided with a list of specific, sequential allocation numbers and associated study drug bottles. Each patient was enrolled in the study in sequential, allocation-number order. The contents of the study drug bottles were concealed from study site personnel through the use of labels with the patient's allocation number and the letters A, B, C, or D depending upon dose level.

In an emergency, the site could unblind the patient's treatment by calling Merck (preferred method; a masked allocation schedule was maintained in the Merck office) or by opening allocation-number-specific sealed envelopes if Merck was not available. The Merck field monitors examined the sealed envelopes during site visits to ensure that all were accounted for and to determine if any envelopes had been opened. All envelopes that were opened during the study were accompanied by information recorded on a special form describing the circumstances that required the codes to be broken. This form was dated and signed by the person who opened the envelope. All envelopes were returned to Merck at the end of the study.

Paulette Lyle

Anhang F: Bedeutsame, aber ausgeschlossene Studien mit Ausschlussgrund

Tabelle 34: Bedeutsame, aber ausgeschlossene Studien mit Ausschlussgrund

Studienname	Ausschluss-grund	Antihypertensive Medikation	Kommentar
ASCOT-BPLA [85]	E2	*Interventionsgruppe* 1. Kalziumantagonist (Amlodipine 5 mg) <u>Eskalation</u> 2. Amlodipine 10 mg 3. Perindopril 4 mg 4. Perindopril 8 mg 5. Doxazosin 4 mg 6. Doxazosin 8 mg *Kontrollgruppe* 1. Beta-Blocker (Atenolol 50 mg) <u>Eskalation</u> 2. Atenolol 100 mg 3. Bendroflumethiazide 1,25 mg 4. Bendroflumethiazide 2,5 mg 5. Doxazosin 4 mg 6. Doxazosin 8 mg	Das Eskalationsschema der antihypertensiven Therapie war zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe unterschiedlich. Aus diesem Grund ist die vorliegende Studie nicht geeignet, die Frage nach dem Antihypertensivum der 1. Wahl zu beantworten.

(Fortsetzung)

Tabelle 34 (Fortsetzung): Bedeutsame, aber ausgeschlossene Studien mit Ausschlussgrund

Studienname	**Ausschluss-grund**	**Antihypertensive Medikation**	**Kommentar**
ANBP 2 [33]	E2	*Interventionsgruppe* 1.ACE-Hemmer (empfohlen Enalapril) <u>Eskalation</u> 2. Beta-Blocker, Kalziumantagonist oder Alpha-Blocker 3. eine der Substanzen, die in Stufe 2 nicht verwendet wurden oder ein Diuretikum 4. Substanz, die in Stufe 2 oder 3 nicht verwendet wurde *Vergleichsgruppe* 1. Diuretikum (empfohlen Hydrochlorothiazid) <u>Eskalation</u> 2. Beta-Blocker, Kalziumantagonist oder Alpha-Blocker 3. eine der Substanzen, die in Stufe 2 nicht verwendet wurden 4. Substanz, die in Stufe 2 oder 3 nicht verwendet wurde	Das Diuretikum war auch Bestandteil der antihypertensiven Therapie in der ACE-Hemmergruppe. Lt. Autorenantwort erhielten mehr als 5 % (8745 Patienten, 24 %) in der Interventionsgruppe ein Diuretikum.

(Fortsetzung)

Tabelle 34 (Fortsetzung): Bedeutsame, aber ausgeschlossene Studien mit Ausschlussgrund

Studienname	**Ausschluss-grund**	**Antihypertensive Medikation**	**Kommentar**
CAPPP [92]	E2	*Interventionsgruppe* 1. ACE Hemmer (Captopril 50 bis 100 mg) <u>Eskalation</u> 2. Captopril 100 bis 200 mg 3. Diuretikum 4. Kalziumantagonist *Kontrollgruppe* 1.Beta-Blocker (meist Atenolol 50 bis 100 mg oder Metoprolol 50 bis 100 mg) oder Diuretika (meist Hydrochlorothiazid 25 mg oder Bendroflumethiazid 2,5 mg) <u>Eskalation</u> 2. ev. Kombination von Beta-Blocker und Diuretikum 3. Kalziumantagonisten	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. 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.

(Fortsetzung)

Tabelle 34 (Fortsetzung): Bedeutsame, aber ausgeschlossene Studien mit Ausschlussgrund

Studienname	**Ausschluss-grund**	**Antihypertensive Medikation**	**Kommentar**
CONVINCE [91]	E2	*Interventionsgruppe* 1. Kalziumantagonist (Verapamil 180 mg) <u>Eskalation</u> 2. Verapamil 360 mg 3. Verapamil 180 mg und Hydrochlorothiazid 12,5 mg 4. empfohlen ACE-Hemmer ansonsten alle weiteren Antihypertensiva optional, außer Nonhydropyridine-Kalziumantagonist, Hydrochlorothiazid oder Beta-Blocker *Kontrollgruppe* 1. Beta-Blocker (Atenolol 50 mg) oder Diuretikum (Hydrochlorothiazid 12,5 mg) <u>Eskalation</u> 2. Atenolol 100 mg oder Hydrochlorothiazid 25 mg 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 4. empfohlen ACE-Hemmer ansonsten alle weiteren Antihypertensiva optional, außer Nonhydropyridine-Kalziumantagonist, Hydrochlorothiazid oder Beta-Blocker	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. 2. Das Diuretikum war auch Bestandteil der antihypertensiven Therapie in der Kalziumantagonistengruppe. Aus den genannten Gründen ist die vorliegende Studie nicht geeignet die Frage nach dem Antihypertensivum der 1. Wahl zu beantworten.

(Fortsetzung)

Tabelle 34 (Fortsetzung): Bedeutsame, aber ausgeschlossene Studien mit Ausschlussgrund

Studienname	**Ausschluss-grund**	**Antihypertensive Medikation**	**Kommentar**
FACET [135]	E5		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.
INVEST [136]	E2	*Interventionsgruppe* 1. Kalziumantagonist (Verapamil 240 mg) und ACE-Hemmer (Trandolapril 2 mg) bei Patienten mit Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz oder Herzinsuffizienz) <u>Eskalation</u> 2. Trandolapril 2 mg 3. Verapamil 360 mg und Trandolapril 4 mg 4. Hydrochlorothiazid 25 mg 5. maximal tolerierte Studienmedikation oder optional ein nicht Studienmedikament *Kontrollgruppe* 1. Beta-Blocker (Atenolol 50 mg) und ACE-Hemmer (Trandolapril 2 mg) bei Patienten mit Diabetes mellitus, Niereninsuffizienz oder Herzinsuffizienz	Für den Interventionsgruppenvergleich gab es ein unterschiedliches Eskalationsschema

(Fortsetzung)

Tabelle 34 (Fortsetzung): Bedeutsame, aber ausgeschlossene Studien mit Ausschlussgrund

Studienname	Ausschluss-grund	Antihypertensive Medikation	Kommentar
		Eskalation 2. Hydrochlorothiazid 25 mg 3. Atenolol 100 mg und Hydrochlorothiazid 50 mg 4. Trandolapril 2 mg 5. maximal tolerierte Studienmedikation oder optional ein nicht Studienmedikament	
NICS-EH [32]	E2	*Interventionsgruppe* Trichlormethiazid 2 mg 1x tgl. Eskalation Dosiserhöhung bis zum Doppelten nach Einschätzung durch den jeweiligen Untersucher. Verbot für weitere BD-senkende Medikamente *Kontrollgruppe* Nicardipin 20 mg (retard) 2x tgl. Eskalation Dosiserhöhung bis zum Doppelten nach Einschätzung durch den jeweiligen Untersucher. Verbot für weitere BD-senkende Medikamente	In der NICS-EH-Studie wurde die geforderte Mindestzahl von 500 Patienten pro Untersuchungsgruppe bzw. wurden die geforderten 1000 Patienten pro Untersuchungsgruppe knapp nicht erreicht. Zudem ist in Deutschland kein Humanarzneimittel zugelassen, welches das in der NICS-EH-Studie untersuchte Trichlormethiazid enthält.

(Fortsetzung)

Tabelle 34 (Fortsetzung): Bedeutsame, aber ausgeschlossene Studien mit Ausschlussgrund

Studienname	**Ausschluss-grund**	**Antihypertensive Medikation**	**Kommentar**
NORDIL [90]	E2	*Interventionsgruppe* 1. Kalziumantagonist (Diltiazem 180-360 mg) <u>Eskalation</u> 2. ACE Hemmer 3. Diuretikum oder Alpha-Blocker 4. optionales Antihypertensivum *Kontrollgruppe* 1. Beta-Blocker oder Thiaziddiuretikum <u>Eskalation:</u> 2. Kombination aus Beta-Blocker und Thiaziddiuretikum 3. ACE-Hemmer oder Alpha-Blocker 4. optionales Antihypertensivum außer Kalziumantagonist	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. 2. Das Eskalationsschema der antihypertensiven Therapie war zwischen der Interventions- und Kontrollgruppe unterschiedlich. 3. Diuretikum und Beta-Blocker waren auch Bestandteil der antihypertensiven Therapie in der Kalziumantagonisten-Gruppe. Aus den genannten Gründen ist die vorliegende Studie nicht geeignet, die Frage nach dem Antihypertensivum der 1. Wahl zu beantworten.

(Fortsetzung)

Tabelle 34 (Fortsetzung): Bedeutsame, aber ausgeschlossene Studien mit Ausschlussgrund

Studienname	**Ausschluss-grund**	**Antihypertensive Medikation**	**Kommentar**
STOP-2 [137]	E2	*Interventionsgruppe 1* 1. ACE-Hemmer (Enalalpril 10 mg oder Lisinopril 10 mg) Eskalation 2. Hydrochlorothiazid 12,5 bis 25 mg *Interventionsgruppe 2* 1. Kalziumantagonisten (Felodipine 2,5 mg oder Isradipine 2,5 mg) Eskalation 2. Beta-Blocker (Atenolol 50 mg, Metoprolol 100 mg oder Pindolol 5 mg) *Kontrollgruppe* 1. Beta-Blocker (Atenolol 50 mg, Metoprolol 100 mg oder Pindolol 5 mg) und/oder Diuretikum (Hydrochlorothiazid 25 mg mit Amilorid 2,5 mg) Eskalation: 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	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. 2. Für den Interventionsgruppenvergleich (ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonist) gab es ein unterschiedliches Eskalationsschema. 3. Diuretikum und Beta-Blocker waren auch Bestandteil der antihypertensiven Therapie in den beiden Interventionsgruppen. Aus den genannten Gründen ist die vorliegende Studie nicht geeignet, die Frage nach dem Antihypertensivum der 1. Wahl zu beantworten.

Anhang G: Definition „Kardiovaskulärer Endpunkt“ in der Meta-Analyse

Der Anhang enthält alle aus den Einzelstudien vorhandenen Angaben zu nicht tödlichen und tödlichen kardialen, zerebralen und vaskulären Ereignissen (so wie in den jeweiligen Studien definiert), die für den „kardiovaskulären Endpunkt“ in Meta-Analysen zusammengeführt wurden.

Die Analyse kombinierter Endpunkte aus kardiovaskulären Ereignissen (um die kardiovaskuläre Mortalität und Morbidität in ihrer Gesamtheit abzubilden) erforderte folgendes differenzierte Vorgehen:

Wurden in den Publikationen Ergebnisse für kombinierte Endpunkte aus kardiovaskulären Ereignissen berichtet, wurden diese Ergebnisse für den vorliegenden Bericht verwendet. Anderenfalls wurden anhand von eventuell berichteten Ergebnissen zu einzelnen Komponenten diese zu einem kombinierten Endpunkt zusammengefasst. In den Publikationen war allerdings für die nicht tödlichen Endpunkte nicht immer ersichtlich, ob die angegebenen Zahlen sich auf Patienten mit Ereignis oder auf die Gesamtzahl von Ereignissen bezogen. Zum Teil wurde lediglich die Gesamtzahl der Ereignisse, die potenziell Mehrfachzählungen einzelner Patienten enthält, klar erkennbar präsentiert. Da im vorliegenden Bericht vor allem die Anzahl der Patienten mit Ereignis von Interesse war und in die Meta-Analysen einging, wurde in diesen Fällen folgende Prüfung vorgenommen: Wenn durch die Substitution der Anzahl von Patienten mit Ereignis durch die Gesamtzahl von Ereignissen eine Überschätzung um mehr als 10 % (für beide Gruppen gemeinsam) wahrscheinlich war oder der Unterschied der Überschätzung zwischen den Gruppen voraussichtlich mehr als 5 % betrug, wurde die Anzahl von Patienten mit Ereignis als nicht valide ableitbar eingestuft. In den Fällen, in denen nicht klar war, worauf sich die Zahlen bezogen, wurden die Zahlen als Patienten mit Ereignis gewertet, wenn der Vergleich zwischen den anhand derVierfeldertafeln berechneten Statistiken und den publizierten Statistiken für das Hazard Ratio keine nennenswerte Abweichung ergab.

Tabelle 35: Definition „kardiovaskulärer Endpunkt“ in der Meta-Analyse

Studie **Vergleich**	**Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt**	**Behandlung 1**	**Behandlung 2**
Vergleich Diuretika vs. Beta-Blocker			
HAPPHY (Diuretia[a] vs. Beta-Blocker[a])	**gesamt** Tödliche und / oder nicht tödliche KHK: • keine genaue Definition Tödlicher und / oder nicht tödlicher Insult • keine genaue Definition	**157** 116 41	**164** 132 32
MRC (Bendroflumethiazid vs. Propranolol)	**gesamt** Alle kardiovaskulären Ereignisse: • keine genaue Definition	**140** 140	**146** 146
MRC-TMH (Amilorid + Hydrochlorothiazid vs. Atenolol)	**gesamt** Alle kardiovaskulären Ereignisse: • keine genaue Definition	**107** 107	**151** 151
Vergleich Diuretika vs. ACE-Hemmer			
ALLHAT (B) (Chlorthalidon vs. Lisinopril)	**gesamt** Kombinierte kardiovaskuläre Erkrankung: • kombinierte KHK • primärer Endpunkt (kombinierte Inzidenz tödl. KHK oder nicht tödl. Myokardinfarkte) • tödliche KHK • nicht tödlicher MI • koronare Revaskularisation • AP mit stationärer Aufnahme • Insult • AP mit Therapiemaßnahme • Herzinsuffizienz (tödlich, mit stationärer Aufnahme oder mit Therapiemaßnahme) • pAVK	**3941** 3941	**2514** 2514

(Fortsetzung)

Tabelle 35 (Fortsetzung): Definition „kardiovaskulärer Endpunkt“ in der Meta-Analyse

Studie **Vergleich**	**Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt**	**Behandlung 1**	**Behandlung 2**
Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten			
ALLHAT (A) (Chlorthalidon vs. Amlodipin)	**gesamt** Kombinierte kardiovaskuläre Erkrankung: • kombinierte KHK • primärer Endpunkt (kombinierte Inzidenz tödl. KHK oder nicht tödl. Myokardinfarkte) • tödliche KHK • nicht tödlicher MI • koronare Revaskularisation • AP mit stationärer Aufnahme • Insult • AP mit Therapiemaßnahme • Herzinsuffizienz (tödlich, mit stationärer Aufnahme oder mit Therapiemaßnahme) • pAVK	**3941** 3941	**2432** 2432
VHAS (Chlorthalidon vs. Verapamil)	**gesamt** Kardiovaskuläre Todesfälle: • kardial oder zerebrovaskulär Nicht tödliche kardiovaskuläre Ereignisse: • Insult • Myokardinfarkt • TIA • AP • Herzinsuffizienz • Claudicatio • Revaskularisierungseingriffe	**40**	**39**
SHELL (Chlorthalidon vs. Lacidipin)	**gesamt** Primärer kombinierter Endpunkt: • tödlicher und nicht tödlicher Insult • plötzlicher Tod • tödlicher und nicht tödlicher MI • tödliche und nicht tödliche chronische Herzinsuffizienz • myokardiale Revaskularisierung • Karotisendarteriektomie TIA	**101** 88 13	**105** 90 15

(Fortsetzung)

Tabelle 35 (Fortsetzung): Definition „kardiovaskulärer Endpunkt“ in der Meta-Analyse

Studie **Vergleich**	**Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt**	**Behandlung 1**	**Behandlung 2**
Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten			
MIDAS (Hydrochlorothiazid vs. Isradipin)	**gesamt** Jegliche vaskuläre Ereignisse und Eingriffe: Schwere vaskuläre Ereignisse und Eingriffe: • Insult • MI • Herzinsuffizienz • AP • plötzlicher Tod • andere kardiovaskulär bedingte Todesfälle • Endarteriektomie • koronare Bypassoperation • Angioplastie Nicht schwere vaskuläre Ereignisse und Eingriffe: • TIA • Vorhofflimmern • vorzeitige ventrikuläre Kontraktionen • femoraler / poplitealer Bypass • Aortenklappenersatz • Palpitationen	**33** 33	**54** 54
INSIGHT (Co-Amilozide[b] vs. Nifedipin)	**gesamt** Primärer kombinierter Endpunkt: • Tod aufgrund jeglicher kardiovaskulärer oder zerebrovaskulärer Ursache • nicht tödlicher Insult • MI • Herzinsuffizienz AP (neu oder sich verschlechternd) TIA	**284** 182 77 25	**282** 200 57 25
Vergleich Diuretika vs. Angiotensin-II-Antagonisten			
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.			
Vergleich Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer			
UKPDS-39 (Atenolol vs. Captopril)	Keine interpretierbare Schätzung möglich, da Zahl der Patienten durch Ereignisse voraussichtlich um mehr als 10 % überschätzt wird oder Differenz der Überschätzung voraussichtlich mehr als 5 % ausmacht.		

(Fortsetzung)

Tabelle 35 (Fortsetzung): Definition „kardiovaskulärer Endpunkt“ in der Meta-Analyse

Studie **Vergleich**	**Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt**	**Behandlung 1**	**Behandlung 2**
Vergleich Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer			
AASK (Metoprolol vs. Ramipril)	**gesamt** Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt: • Tod durch kardiovaskuläres Ereignis (Insult, chronische Herzinsuffizienz, Komplikationen durch koronare Herzkrankheit) • kardiovaskuläres Ereignis mit Krankenhausaufnahme (Insult, chronische Herzinsuffizienz, Komplikationen durch koronare Herzkrankheit)	**65** 65	**61** 61
Vergleich Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten			
ELSA (Atenolol vs. Lacidipin)	**gesamt** Alle (schweren und weniger schweren) kardiovaskulären Ereignisse: • nicht tödlicher MI • nicht tödlicher Insult • kardiovaskulärer Tod • Herzinsuffizienz mit stationärer Aufnahme • AP • Vorhofflimmern • Claudicatio	**73** 73	**69** 69
Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten			
LIFE (Atenolol vs. Losartan)	Keine interpretierbare Schätzung möglich, da Zahl der Patienten durch Ereignisse voraussichtlich um mehr als 10 % überschätzt wird oder Differenz der Überschätzung voraussichtlich mehr als 5 % ausmacht.		

(Fortsetzung)

Tabelle 35 (Fortsetzung): Definition „kardiovaskulärer Endpunkt“ in der Meta-Analyse

Studie **Vergleich**	**Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt**	**Behandlung 1**	**Behandlung 2**
Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten			
ALLHAT (C) (Lisinopril vs. Amlodipin)	**gesamt** Kombinierte kardiovaskuläre Erkrankung: • kombinierte KHK • primärer Endpunkt (kombinierte Inzidenz tödl. KHK oder nicht tödl. Myokardinfarkte) • tödliche KHK • nicht tödlicher MI • koronare Revaskularisierung • AP mit stationärer Aufnahme • Insult • AP mit Therapiemaßnahme • Herzinsuffizienz (tödlich, mit stationärer Aufnahme oder mit Therapiemaßnahme) • pAVK	**2514** 2514	**2432** 2432
Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten			
ABCD (Enalapril vs. Nisoldipin)	**gesamt** Kardiovaskulärer Tod: • plötzlicher Tod • Herzinsuffizienz mit Progression • tödlicher MI • tödliche Arrhythmien • zerebrovaskuläre Ereignisse • rupturiertes Aortenaneurysma nicht tödlicher MI zerebrovaskuläres Ereignis Herzinsuffizienz mit stationärer Aufnahme	**20**	**43**

(Fortsetzung)

Tabelle 35 (Fortsetzung): Definition „kardiovaskulärer Endpunkt“ in der Meta-Analyse

Studie **Vergleich**	**Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt**	**Behandlung 1**	**Behandlung 2**
JMIC-B (ACE-Hemmer[c] vs. Nifedipin)	**gesamt** Primärer kombinierter Endpunkt: • kardialer oder plötzlicher Tod • MI • AP mit stationärer Aufnahme • Herzinsuffizienz mit stationärer Aufnahme • schwere Arrhythmien • koronare Intervention Zerebrovaskuläre Ereignisse: • schwere neurologische Ausfallerscheinungen • TIA	**122** 106 16	**132** 116 16
Vergleich ACE-Hemmer vs. Angiotensin-II-Antagonisten			
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.			
Vergleich Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten			
VALUE (Amlodipin vs. Valsartan)	Keine interpretierbare Schätzung möglich, da Zahl der Patienten durch Ereignisse voraussichtlich um mehr als 10 % überschätzt wird oder Differenz der Überschätzung voraussichtlich mehr als 5 % ausmacht.		
MOSES (Nitrendipin vs. Eprosartan)	Keine interpretierbare Schätzung möglich, da Zahl der Patienten durch Ereignisse voraussichtlich um mehr als 10 % überschätzt wird oder Differenz der Überschätzung voraussichtlich mehr als 5 % ausmacht.		

a: Diuretika waren Bendroflumethiazid oder Hydrochlorothiazid, Beta-Blocker waren Atenolol, Metoprolol oder Propranolol.

b: Kombination aus Hydrochlorothiazid und Amilorid.

c: Enalapril, Imidapril, Lisinopril.

AP: Angina pectoris. KHK: koronare Herzkrankheit. MI: Myokardinfarkt. pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit. TIA: transitorisch ischämische Attacke.

Anhang H: Sensitivitätsanalysen zur Studien- und Publikationsqualität

Gesamtmortalität

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

Studie	DIU n/N	KA n/N	RR (feste Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RR 95%-KI
MIDAS 1996	9/441	8/442		0.45	1.13 [0.44, 2.90]
INSIGHT 2000	172/3164	176/3157		10.01	0.98 [0.79, 1.20]
ALLHAT (A) 2002	2203/15255	1256/9048		89.54	1.04 [0.98, 1.11]
Gesamt (95%-KI)	2384/18860	1440/12647		100.00	1.03 [0.97, 1.10]

Heterogenität: Q=0.38, df=2 (p=0.826), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=1.08 (p=0.281)

Abbildung 55: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne VHAS, SHELL, Gesamtmortalität; Modell mit festen Effekten

Diu: Diuretika, KA: Kalziumantagonisten, n: Zahl der Patienten mit einem Ereignis, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: relatives Risiko, KI: Konfidenzintervall

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

Studie	ACE-H n/N	KA n/N	RR (feste Effekte) 95%-KI	Gewichtung %	RR 95%-KI
ABCD 1998	13/235	17/235		1.33	0.76 [0.38, 1.54]
ALLHAT (C) 2002	1314/9054	1256/9048		98.67	1.05 [0.97, 1.12]
Gesamt (95%-KI)	1327/9289	1273/9283		100.00	1.04 [0.97, 1.12]

Heterogenität: Q=0.76, df=1 (p=0.383), I²=0%
Gesamteffekt: Z Score=1.12 (p=0.261)

Abbildung 56: Meta-Analyse ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne VHAS, SHELL, Gesamtmortalität; Modell mit festen Effekten

Diu: Diuretika, KA: Kalziumantagonisten, n: Zahl der Patienten mit einem Ereignis, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: relatives Risiko, KI: Konfidenzintervall

Gesamtrate der Myokardinfarkte

Abbildung 57: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne VHAS, SHELL, Gesamtrate der Myokardinfarkte; Modell mit festen Effekten

Diu: Diuretika, KA: Kalziumantagonisten, n: Zahl der Patienten mit einem Ereignis, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: relatives Risiko, KI: Konfidenzintervall

Gesamtrate der Insulte

Abbildung 58: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne VHAS, SHELL, Gesamtrate der Insulte; Modell mit festen Effekten

Diu: Diuretika, KA: Kalziumantagonisten, n: Zahl der Patienten mit einem Ereignis, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: relatives Risiko, KI: Konfidenzintervall

Gesamtrate der Herzinsuffizienz

Abbildung 59: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne VHAS, SHELL, Gesamtrate der Herzinsuffizienz; Modell mit festen Effekten

Diu: Diuretika, KA: Kalziumantagonisten, n: Zahl der Patienten mit einem Ereignis, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: relatives Risiko, KI: Konfidenzintervall

Abbildung 60: Meta-Analyse ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne JMIC-B, Gesamtrate der Herzinsuffizienz; Modell mit festen Effekten

ACE-H: ACE-Hemmer, KA: Kalziumantagonisten, n: Zahl der Patienten mit einem Ereignis, N: Zahl der Patienten in der Auswertung, RR: relatives Risiko, KI: Konfidenzintervall

Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt

Abbildung 61: Meta-Analyse Diuretika vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne VHAS, SHELL, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt

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, KI: Konfidenzintervall

Abbildung 62: Meta-Analyse ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten, Sensitivitätsanalyse ohne JMIC-B, kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt

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, KI: Konfidenzintervall

Anhang J: Detaillierte Informationen zu Subgruppenanalysen

Tabelle 36: Übersicht über vorhandene Ergebnisse nach Geschlecht

Studie	Frauen	Männer	Gesamt
AASK			X
ABCD			X
ALLHAT	X	X	X
ELSA			X
HAPPHY		X	
INSIGHT			X
JMIC-B			X
LIFE			X
MIDAS			X
MOSES			X
MRC	X	X	X
MRC-TMH			X
SHELL			X
UKPDS-39			X
VALUE			X
VHAS			X

Tabelle 37: Ereignisse bzw. Raten für die Subgruppen nach Geschlecht

Studie	N	Frauen	Männer	Endpunkt	Anteil der Patienten mit Ereignis pro Gruppe bzw. relatives Risiko inkl. 95 %-Konfidenzintervall[a]	
					Frauen	Männer
Vergleich Diuretika vs. Beta-Blocker						
HAPPHY, 1987				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
MRC, 1985				Gesamtmortalität	Bendroflumethiazid: 46/2059 Propanolol: 45/2118	Bendroflumethiazid: 82/2238 Propanolol: 75/2285
Bendroflumethiazid	4297	2059	2238	Myokardinfarkt	k. A.	k. A.
Propanolol	4403	2118	2285	Insult	Bendroflumethiazid: 7/2059 Propanolol: 16/2118	Bendroflumethiazid: 11/2238 Propanolol: 26/2285
				Herzinsuffizienz	k. A.	k. A.
				Kombinierter kardio-vaskulärer Endpunkt	Bendroflumethiazid: 27/2059 Propanolol: 34/2118	Bendroflumethiazid: 113/2238 Propanolol: 112/2285
MRC-TMH, 1992				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
Vergleich Diuretika vs. ACE-Hemmer						
ALLHAT, 2002				Gesamtmortalität	Lisinopril vs. Chlorthalidon: 1,02 [0,91; 1,13]	Lisinopril vs. Chlorthalidon: 0,99 [0,91; 1,08]
Chlorthalidon	15 255	7171	8084[b]	Myokardinfarkt	k. A.	k. A.
Lisinopril	9054	4187	4867[b]	Insult	Lisinopril vs. Chlorthalidon: 1,22 [1,01; 1,46]	Lisinopril vs. Chlorthalidon: 1,10 [0,94; 1,29]
				Herzinsuffizienz	Lisinopril vs. Chlorthalidon: 1,23 [1,05; 1,43]	Lisinopril vs. Chlorthalidon: 1,19 [1,03; 1,36]
				Kombinierter kardio-vaskulärer Endpunkt	Lisinopril vs. Chlorthalidon: 1,12 [1,03; 1,21]	Lisinopril vs. Chlorthalidon: 1,08 [1,02; 1,15]

(Fortsetzung)

Tabelle 37 (Fortsetzung): Ereignisse bzw. Raten für die Subgruppen nach Geschlecht

Studie	**N**	**Frauen**	**Männer**	**Endpunkt**	**Anteil der Patienten mit Ereignis pro Gruppe bzw. relatives Risiko inkl. 95 %-Konfidenzintervall**[a]	
					Frauen	**Männer**
Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten						
ALLHAT, 2002				Gesamtmortalität	Lisinopril vs. Chlorthalidon: 0,96 [0,86; 1,07]	Lisinopril vs. Chlorthalidon: 0,95 [0,87; 1,04]
Chlorthalidon	15 255	7171	8084[b]	Myokardinfarkt	k. A.	k. A.
Amlodipin	9048	4280	4768[b]	Insult	Lisinopril vs. Chlorthalidon: 0,84 [0,69; 1,03]	Lisinopril vs. Chlorthalidon: 1,00 [0,85; 1,18]
				Herzinsuffizienz	Lisinopril vs. Chlorthalidon: 1,33 [1,14; 1,55]	Lisinopril vs. Chlorthalidon: 1,41 [1,24; 1,61]
				Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt	Lisinopril vs. Chlorthalidon: 1,04 [0,98; 1,13]	Lisinopril vs. Chlorthalidon: 1,04 [0,98; 1,11]
VHAS, 1997				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
SHELL, 2003				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
MIDAS, 1996				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
INSIGHT, 2000				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
Vergleich Diuretika vs. Angiotensin-II-Antagonisten						
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.						

(Fortsetzung)

Tabelle 37 (Fortsetzung): Ereignisse bzw. Raten für die Subgruppen nach Geschlecht

Studie	**N**	**Frauen**	**Männer**	**Endpunkt**	**Anteil der Patienten mit Ereignis pro Gruppe bzw. relatives Risiko inkl. 95 %-Konfidenzintervall**[a]	
					Frauen	**Männer**
Vergleich Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer						
UKPDS-39, 1998				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
AASK, 2002				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
Vergleich Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten						
ELSA, 2002				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
Vergleich Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten						
LIFE, 2000				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten						
ALLHAT, 2002				Gesamtmortalität	Lisinopril vs. Amlodipin: 1,06 [0,91; 1,24][c]	Lisinopril vs. Amlodipin: 1,04 [0,92; 1,18][c]
Lisinopril	9054	4187	4867[b]	Myokardinfarkt	k. A.	k. A.
Amlodipin	9048	4280	4768[b]	Insult	Lisinopril vs. Amlodipin: 1,45 [1,17; 1,79]	Lisinopril vs. Amlodipin: 1,10 [0,92; 1,31]
				Herzinsuffizienz	Lisinopril vs. Amlodipin: 0,90 [0,77; 1,06]	Lisinopril vs. Amlodipin: 0,84 [0,73; 0,96]
				Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt	Lisinopril vs. Amlodipin: 1,08 [0,99; 1,18]	Lisinopril vs. Amlodipin: 1,04 [0,97; 1,11]

(Fortsetzung)

Tabelle 37 (Fortsetzung): Ereignisse bzw. Raten für die Subgruppen nach Geschlecht

Studie	**N**	**Frauen**	**Männer**	**Endpunkt**	**Anteil der Patienten mit Ereignis pro Gruppe bzw. relatives Risiko inkl. 95 %-Konfidenzintervall**[a]	
					Frauen	**Männer**
ABCD, 1998				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
JMIC-B, 2004				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
Vergleich ACE-Hemmer vs. Angiotensin-II-Antagonisten						
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.						
Vergleich Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten						
VALUE, 2004				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
MOSES, 2005				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		

a: Wenn keine Angaben zu absoluten Ereignissen vorliegen, werden Raten und Konfidenzintervalle präsentiert.

b: Selbst berechnet.

c: Die hier angegebenen Schätzer und Konfidenzgrenzen sind anhand der publizierten Ergebnisse der paarweisen Vergleiche mit der Diuretikagruppe selbst berechnet. Dabei wurde die Varianz des Schätzers durch die Summe der Varianzen der paarweisen Vergleiche approximiert (Überschätzung der Varianz, da die paarweisen Vergleiche voneinander abhängen).

k. A. keine Angaben.

Tabelle 38: Übersicht über vorhandene Ergebnisse zu den verschiedenen Altersgruppen der Patienten

Studie	**Alter < 65 Jahre**	**Alter ≥ 65 Jahre**	**Gesamt**
AASK			X
ABCD			X
ALLHAT	X	X	X
ELSA			X
HAPPHY	X		
INSIGHT			X
JMIC-B			X
LIFE			X
MIDAS			X
MOSES			X
MRC	X		
MRC-TMH		X	
SHELL			X
UKPDS-39			X
VALUE			X
VHAS			X

Tabelle 39: Ereignisse bzw. Raten für die verschiedenen Altersgruppen der Patienten

Studie	**N**	**Alter < 65 Jahre**	**Alter ≥ 65 Jahre**	**Endpunkt**	**Anteil der Patienten mit Ereignis pro Gruppe bzw. relatives Risiko inkl. 95 %-Konfidenzintervall[a]**	
					Alter < 65 Jahre	**Alter ≥ 65 Jahre**
Vergleich Diuretika vs. Beta-Blocker						
HAPPHY, 1987				Gesamtmortalität	Diuretikum: 101/3272 Beta-Blocker: 96/3297	-
Diuretikum	3272	-	-	Myokardinfarkt	Diuretikum: 116/3272 Beta-Blocker: 132/3297	-
Beta-Blocker	3297	-	-	Insult	Diuretikum: 41/3272 Beta-Blocker: 32/3297	-
				Herzinsuffizienz	Diuretikum: 22/3272 Beta-Blocker: 32/3297	-
				Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt	Diuretikum: 157/3272 Beta-Blocker: 164/3297	-
MRC, 1985				Gesamtmortalität	Diuretikum: 128/4297 Beta-Blocker: 120/4403	-
Diuretikum	4297	-	-	Myokardinfarkt	Diuretikum: 119/4297 Beta-Blocker: 103/4403	-
Beta-Blocker	4403	-	-	Insult	Diuretikum: 18/4297 Beta-Blocker: 42/4403	-
				Herzinsuffizienz	k. A.	-
				Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt	Diuretikum: 140/4297 Beta-Blocker: 146/4403	-

(Fortsetzung)

Tabelle 39 (Fortsetzung): Ereignisse bzw. Raten für die verschiedenen Altersgruppen der Patienten

Studie	**N**	**Alter < 65 Jahre**	**Alter ≥ 65 Jahre**	**Endpunkt**	**Anteil der Patienten mit Ereignis pro Gruppe bzw. relatives Risiko inkl. 95 %-Konfidenzintervall[a]**	
					Alter < 65 Jahre	**Alter ≥ 65 Jahre**
MRC-TMH, 1992				Gesamtmortalität	-	Diuretikum: 134/1081 Beta-Blocker: 167/1102
Diuretikum	1081	-	-	Myokardinfarkt	-	k. A.
Beta-Blocker	1102	-	-	Insult	-	Diuretikum: 45/1081 Beta-Blocker: 56/1102
				Herzinsuffizienz	-	k. A.
				Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt	-	Diuretikum: 107/1081 Beta-Blocker: 151/1102
Vergleich Diuretika vs. ACE-Hemmer						
ALLHAT, 2002				Gesamtmortalität	Lisinopril vs. Chlorthalidon: 0,93 [0,81; 1,08]	Lisinopril vs. Chlorthalidon: 1,03 [0,95; 1,12]
Chlorthalidon	15 255	6471	8784	Myokardinfarkt	k. A.	k. A.
Lisinopril	9054	3869	5185	Insult	Lisinopril vs. Chlorthalidon: 1,21 [0,97; 1,52]	Lisinopril vs. Chlorthalidon: 1,13 [0,98; 1,30]
				Herzinsuffizienz	Lisinopril vs. Chlorthalidon: 1,23 [1,01; 1,50]	Lisinopril vs. Chlorthalidon: 1,20 [1,06; 1,35]
				Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt	Lisinopril vs. Chlorthalidon: 1,05 [0,97; 1,15]	Lisinopril vs. Chlorthalidon: 1,13 [1,05; 1,20]

(Fortsetzung)

Tabelle 39 (Fortsetzung): Ereignisse bzw. Raten für die verschiedenen Altersgruppen der Patienten

Studie	**N**	**Alter < 65 Jahre**	**Alter ≥ 65 Jahre**	**Endpunkt**	**Anteil der Patienten mit Ereignis pro Gruppe bzw. relatives Risiko inkl. 95 %-Konfidenzintervall[a]**	
					Alter < 65 Jahre	**Alter ≥ 65 Jahre**
Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten						
ALLHAT, 2002				Gesamtmortalität	Amlodipin vs. Chlorthalidon: 0,96 [0,83; 1,10]	Amlodipin vs. Chlorthalidon: 0,96 [0,88; 1,03]
Chlorthalidon	15 255	6471	8784	Myokardinfarkt	k. A.	k. A.
Amlodipin	9048	3844	5204	Insult	Amlodipin vs. Chlorthalidon: 0,93 [0,73; 1,19]	Amlodipin vs. Chlorthalidon: 0,93 [0,81; 1,08]
				Herzinsuffizienz	Amlodipin vs. Chlorthalidon: 1,51 [1,25; 1,82]	Amlodipin vs. Chlorthalidon: 1,33 [1,18; 1,49]
				Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt	Amlodipin vs. Chlorthalidon: 1,03 [0,94; 1,12]	Amlodipin vs. Chlorthalidon: 1,05 [0,99; 1,12]
VHAS, 1997				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
SHELL, 2003				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
MIDAS, 1996				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
INSIGHT, 2000				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
Vergleich Diuretika vs. Angiotensin-II-Antagonisten						
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.						

(Fortsetzung)

Tabelle 39 (Fortsetzung): Ereignisse bzw. Raten für die verschiedenen Altersgruppen der Patienten

Studie	**N**	**Alter < 65 Jahre**	**Alter ≥ 65 Jahre**	**Endpunkt**	**Anteil der Patienten mit Ereignis pro Gruppe bzw. relatives Risiko inkl. 95 %-Konfidenzintervall[a]**	
					Alter < 65 Jahre	**Alter ≥ 65 Jahre**
Vergleich Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer						
UKPDS-39, 1998				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
AASK, 2002				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
Vergleich Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten						
ELSA, 2002				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
Vergleich Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten						
LIFE, 2000				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten						
ALLHAT, 2002				Gesamtmortalität	Lisinopril vs. Amlodipin: 0,97 [0,79; 1,18][b]	Lisinopril vs. Amlodipin: 1,07 [0,96; 1,20][b]
Lisinopril	9054	3869	5185	Myokardinfarkt	k. A.	k. A.
Amlodipin	9048	3844	5204	Insult	Lisinopril vs. Amlodipin: 1,31 [1,01; 1,70]	Lisinopril vs. Amlodipin: 1,21 [1,03; 1,42]
				Herzinsuffizienz	Lisinopril vs. Amlodipin: 0,81 [0,66; 0,99]	Lisinopril vs. Amlodipin: 0,89 [0,79; 1,01]
				Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt	Lisinopril vs. Amlodipin: 1,02 [0,93; 1,13]	Lisinopril vs. Amlodipin: 1,08 [1,01; 1,15]

(Fortsetzung)

Tabelle 39 (Fortsetzung): Ereignisse bzw. Raten für die verschiedenen Altersgruppen der Patienten

Studie	**N**	**Alter < 65 Jahre**	**Alter ≥ 65 Jahre**	**Endpunkt**	**Anteil der Patienten mit Ereignis pro Gruppe bzw. relatives Risiko inkl. 95 %-Konfidenzintervall[a]**	
					Alter < 65 Jahre	**Alter ≥ 65 Jahre**
ABCD, 1998				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
JMIC-B, 2004				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
Vergleich ACE-Hemmer vs. Angiotensin-II-Antagonisten						
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.						
Vergleich Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten						
VALUE, 2004				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
MOSES, 2005				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		

a: Wenn keine Angaben zu absoluten Ereignissen vorliegen, werden Raten und Konfidenzintervalle präsentiert.

b: Die hier angegebenen Schätzer und Konfidenzgrenzen sind anhand der publizierten Ergebnisse der paarweisen Vergleiche mit der Diuretikagruppe selbst berechnet. Dabei wurde die Varianz des Schätzers durch die Summe der Varianzen der paarweisen Vergleiche approximiert (Überschätzung der Varianz, da die paarweisen Vergleiche voneinander abhängen).

k. A: keine Angaben.

Tabelle 40: Übersicht über vorhandene Ergebnisse zu Patienten mit und ohne Diabetes mellitus

Studie	Anteil der Patienten mit Diabetes mellitus (%)	Ergebnis für Patienten ohne Diabetes mellitus	Ergebnis für Patienten mit Diabetes mellitus	Gesamt
AASK	0	X		
ABCD	100		X	
ALLHAT	36,5	X	X	
ELSA	n.g.	(X)[a]		
HAPPHY	0	X		
INSIGHT	20,6	X	X	X
JMIC-B	22,5	X	X	X
LIFE	13	X	X	X
MIDAS	n. g.	(X)[a]		
MOSES	37			X
MRC	0	X		
MRC-TMH	0	X		
SHELL	13,5	(X)[b]		
UKPDS-39	100		X	
VALUE	34,5			X
VHAS	n. g.	(X)[a]		

a: Diese Studie wurde der Gruppe der Studien zugeordnet, die Patienten mit Diabetes mellitus ausschlossen. In der ELSA-Studie wurden alle Patienten mit Insulinabhängigkeit ausgeschlossen. In der MIDAS-Studie wurden alle Patienten mit insulinpflichtigem Diabetes mellitus oder Patienten mit erhöhter Blutglukosekonzentration ausgeschlossen. In der VHAS-Studie wurden Patienten mit Diabetes mellitus Typ 1 und unkontrolliertem Diabetes mellitus Typ 2 ausgeschlossen.

b: Für die Zuordnung der Studien wurde eine Grenze von mind. 20 % festgelegt. Studien, deren Anteil an Patienten mit Diabetes mellitus unterhalb dieser Grenze lag, wurden als Studien ohne Patienten mit DM für die Subgruppenanalysen gewertet. Dementsprechend wurde die SHELL-Studie, bei der der Anteil der Patienten mit Diabetes mellitus lediglich 13,5 % betrug, den Studien ohne Patienten mit Diabetes mellitus zugeordnet.

n. g: nicht genannt.

Tabelle 41: Ereignisse bzw. Raten für die Subgruppe der Patienten mit und ohne Diabetes mellitus

Studie	**N**	**Patienten ohne DM**	**Patienten mit DM**	**Endpunkt**	**Anteil der Patienten mit Ereignis pro Gruppe bzw. relatives Risiko inkl. 95 %-Konfidenzintervall[a]**	
					Patienten ohne DM	**Patienten mit DM**
Vergleich Diuretika vs. Beta-Blocker						
HAPPHY, 1987				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
MRC, 1985				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
MRC-TMH, 1992				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
Vergleich Diuretika vs. ACE-Hemmer						
ALLHAT, 2002				Gesamtmortalität	Lisinopril vs. Chlorthalidon: 1,00 [0,91; 1,09]	Lisinopril vs. Chlorthalidon: 1,02 [0,91; 1,13]
Chlorthalidon	15 255	9727[b]	5528	Myokardinfarkt	k. A.	k. A.
Lisinopril	9054	5842[b]	3212	Insult	Lisinopril vs. Chlorthalidon: 1,23 [1,05; 1,44]	Lisinopril vs. Chlorthalidon: 1,07 [0,90; 1,28]
				Herzinsuffizienz	Lisinopril vs. Chlorthalidon: 1,20 [1,04; 1,38]	Lisinopril vs. Chlorthalidon: 1,22 [1,05; 1,42]
				Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt	Lisinopril vs. Chlorthalidon: 1,12 [1,05; 1,19]	Lisinopril vs. Chlorthalidon: 1,08 [1,00; 1,17]

(Fortsetzung)

Tabelle 41 (Fortsetzung): Ereignisse bzw. Raten für die Subgruppe der Patienten mit und ohne Diabetes mellitus

Studie	N	Patienten ohne DM	Patienten mit DM	Endpunkt	Anteil der Patienten mit Ereignis pro Gruppe bzw. relatives Risiko inkl. 95%-Konfidenzintervall[a]	
					Patienten ohne DM	Patienten mit DM
Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten						
ALLHAT, 2002				Gesamtmortalität	Amlodipin vs. Chlorthalidon: 0,95 [0,87; 1,04]	Amlodipin vs. Chlorthalidon: 0,96 [0,87; 1,07]
Chlorthalidon	15 255	9727[b]	5528	Myokardinfarkt	k. A.	k. A.
Amlodipin	9048	5725[b]	3323	Insult	Amlodipin vs. Chlorthalidon: 0,96 [0,81; 1,14]	Amlodipin vs. Chlorthalidon: 0,90 [0,75; 1,08]
				Herzinsuffizienz	Amlodipin vs. Chlorthalidon: 1,33 [1,16; 1,52]	Amlodipin vs. Chlorthalidon: 1,42 [1,23; 1,64]
				Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt	Amlodipin vs. Chlorthalidon: 1,02 [0,96; 1,09]	Amlodipin vs. Chlorthalidon: 1,06 [0,98; 1,15]
VHAS, 1997				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
SHELL, 2003				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
MIDAS, 1996				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
INSIGHT, 2000				Gesamtmortalität	Co-Amilozide: 113[b]/2511 Nifedipin: 132[b]/2508	Co-Amilozide: 59/653 Nifedipin: 44/649
Co-Amilozide	3164	2511	653	Myokardinfarkt	k. A.	k. A.
Nifedipin	3157	2508	649	Insult	Co-Amilozide: 55[b]/2511 Nifedipin: 50[b]/2508	Co-Amilozide: 19/653 Nifedipin: 17/649

(Fortsetzung)

Tabelle 41 (Fortsetzung): Ereignisse bzw. Raten für die Subgruppe der Patienten mit und ohne Diabetes mellitus

Studie	**N**	**Patienten ohne DM**	**Patienten mit DM**	**Endpunkt**	**Anteil der Patienten mit Ereignis pro Gruppe bzw. relatives Risiko inkl. 95 %-Konfidenzintervall[a]**	
					Patienten ohne DM	**Patienten mit DM**
				Herzinsuffizienz	Co-Amilozide: 6[b]/2511 Nifedipin: 17[b]/2508	Co-Amilozide:6/653 Nifedipin: 9/649
				Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt	Für den im IQWiG-Bericht gewählten kombinierten kardiovaskulären Endpunkt (primärer EP, AP, TIA) liegen aus der Subgruppenauswertung der Nichtdiabetiker nicht alle Angaben vor. Es fehlen Angina pectoris und transitorisch ischämische Attacke.	
Vergleich Diuretika vs. Angiotensin-II-Antagonisten						
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.						
Vergleich Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer						
UKPDS-39, 1998				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
AASK, 2002				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
Vergleich Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten						
ELSA, 2002				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		

(Fortsetzung)

Tabelle 41 (Fortsetzung): Ereignisse bzw. Raten für die Subgruppe der Patienten mit und ohne Diabetes mellitus

Studie	N	Patienten ohne DM	Patienten mit DM	Endpunkt	Anteil der Patienten mit Ereignis pro Gruppe bzw. relatives Risiko inkl. 95 %-Konfidenzintervall[a]	
					Patienten ohne DM	Patienten mit DM
Vergleich Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten						
LIFE, 2000				Gesamtmortalität	Atenolol: 327[b]/3979 Losartan: 320[b]/4019	Atenolol: 104/609 Losartan: 63/586
Atenolol	4588	3979[b]	609	Myokardinfarkte	Atenolol: 138[b]/3979 Losartan: 157[b]/4019	Atenolol: 50/609 Losartan: 41/586
Losartan	4605	4019[b]	586	Insulte	Atenolol: 244[b]/3979 Losartan: 181[b]/4019	Atenolol: 65/609 Losartan: 51/586
				Herzinsuffizienz	Atenolol: 106[b]/3979 Losartan: 121[b]/4019	Atenolol: 55/609 Losartan: 32/586
				Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt	k. A.	k. A.
Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten						
ALLHAT, 2002				Gesamtmortalität	Lisinopril vs. Amlodipin: 1,05 [0,93; 1,20][c]	Lisinopril vs. Amlodipin: 1,06 [0,91; 1,23][c]
Lisinopril	9054	5842[b]	3212	Myokardinfarkt	k. A.	k. A.
Amlodipin	9048	5725[b]	3323	Insult	Lisinopril vs. Amlodipin: 1,28 [1,07; 1,53]	Lisinopril vs. Amlodipin: 1,19 [0,97; 1,47]
				Herzinsuffizienz	Lisinopril vs. Amlodipin: 0,90 [0,77; 1,04]	Lisinopril vs. Amlodipin: 0,85 [0,73; 0,98]

(Fortsetzung)

Tabelle 41 (Fortsetzung): Ereignisse bzw. Raten für die Subgruppe der Patienten mit und ohne Diabetes mellitus

Studie	**N**	**Patienten ohne DM**	**Patienten mit DM**	**Endpunkt**	**Anteil der Patienten mit Ereignis pro Gruppe bzw. relatives Risiko inkl. 95 %-Konfidenzintervall[a]**	
					Patienten ohne DM	**Patienten mit DM**
				Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt	Lisinopril vs. Amlodipin: 1,09 [1,02; 1,17]	Lisinopril vs. Amlodipin: 1,02 [0,93; 1,11]
ABCD, 1998				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
JMIC-B, 2004				Gesamtmortalität	ACE-Hemmer: 10[b]/649 Nifedipin: 10[b]/629	ACE-Hemmer: 5/173 Nifedipin: 2/199
ACE-Hemmer	822	649[b]	173	Myokardinfarkt	ACE-Hemmer 9[b]/649 Nifedipin: 12[b]/629	ACE-Hemmer: 4/173 Nifedipin: 4/199
Nifedipin	828	629[b]	199	Insulte	k. A.	k. A.
				Herzinsuffizienz	ACE-Hemmer: 4[b]/649 Nifedipin: 4[b]/629	ACE-Hemmer: 5/173 Nifedipin: 8/199
				Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt	k. A.	k. A.
Vergleich ACE-Hemmer vs. Angiotensin-II-Antagonisten						
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.						
Vergleich Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten						
VALUE, 2004				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
MOSES, 2005				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		

(Fortsetzung)

Tabelle 41 (Fortsetzung): Ereignisse bzw. Raten für die Subgruppe der Patienten mit und ohne Diabetes mellitus

a: Wenn keine Angaben zu absoluten Ereignissen vorliegen, werden Raten und Konfidenzintervalle präsentiert.

b: Errechnet.

c: Die hier angegebenen Schätzer und Konfidenzgrenzenanhand der den publizierten Ergebnisse der paarweisen Vergleiche mit der Diuretikagruppe selbst berechnet. Dabei wurde die Varianz des Schätzers durch die Summe der Varianzen der paarweisen Vergleiche approximiert (Überschätzung der Varianz, da die paarweisen Vergleiche voneinander abhängen).

k. A: keine Angaben.

Tabelle 42: Übersicht über vorhandene Ergebnisse zu Patienten nach ethnischer Herkunft

Studie	**Schwarze**	**Nichtschwarze**	**Gesamt**
AASK	X		
ABCD			
ALLHAT	X	X	X
ELSA			
HAPPHY			
INSIGHT			
JMIC-B			
LIFE	X	X	X
MIDAS			
MOSES			
MRC			
MRC-TMH			
SHELL			
UKPDS-39			
VALUE			
VHAS			

Tabelle 43: Ereignisse bzw. Raten für die Subgruppe der Patienten nach ethnischer Herkunft

Studie	**N**	**Nichtschwarze**	**Schwarze**	**Endpunkt**	**Anteil der Patienten mit Ereignis pro Gruppe bzw. relatives Risiko inkl. 95 %-Konfidenzintervall[a]**	
					Nichtschwarze	**Schwarze**
Vergleich Diuretika vs. Beta-Blocker						
HAPPHY, 1987				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
MRC, 1985				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
MRC-TMH, 1992				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
Vergleich Diuretika vs. ACE-Hemmer						
ALLHAT, 2002				Gesamtmortalität	Lisinopril vs. Chlorthalidon: 0,97 [0,89; 1,06]	Lisinopril vs. Chlorthalidon: 1,06 [0,95; 1,18]
Chlorthalidon	15 255	9886	5369	Myokardinfarkt	k. A.	k. A.
Lisinopril	9054	5844	3210	Insult	Lisinopril vs. Chlorthalidon: 1,00 [0,85; 1,17]	Lisinopril vs. Chlorthalidon: 1,40 [1,17; 1,68]
				Herzinsuffizienz	Lisinopril vs. Chlorthalidon: 1,15 [1,01; 1,30]	Lisinopril vs. Chlorthalidon: 1,32 [1,11; 1,58]
				Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt	Lisinopril vs. Chlorthalidon: 1,06 [1,00; 1,13]	Lisinopril vs. Chlorthalidon: 1,19 [1,09; 1,30]

(Fortsetzung)

Tabelle 43 (Fortsetzung): Ereignisse bzw. Raten für die Subgruppe der Patienten nach ethnischer Herkunft

Studie	**N**	**Nichtschwarze**	**Schwarze**	**Endpunkt**	**Anteil der Patienten mit Ereignis pro Gruppe bzw. relatives Risiko inkl. 95 %-Konfidenzintervall[a]**	
					Nichtschwarze	**Schwarze**
Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten						
ALLHAT, 2002				Gesamtmortalität	Amlodipin vs. Chlorthalidon: 0,94 [0,87; 1,03]	Amlodipin vs. Chlorthalidon: 0,97 [0,87; 1,09]
Chlorthalidon	15 255	9886	5369	Myokardinfarkt	k. A.	k. A.
Amlodipin	9048	5835	3213	Insult	Amlodipin vs. Chlorthalidon: 0,93 [0,79; 1,10]	Amlodipin vs. Chlorthalidon: 0,93 [0,76; 1,14]
				Herzinsuffizienz	Amlodipin vs. Chlorthalidon: 1,33 [1,18; 1,51]	Amlodipin vs. Chlorthalidon: 1,47 [1,24; 1,74]
				Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt	Amlodipin vs. Chlorthalidon: 1,04 [0,97; 1,10]	Amlodipin vs. Chlorthalidon: 1,06 [0,96; 1,16]
VHAS, 1997				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
SHELL, 2003				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
MIDAS, 1996				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
INSIGHT, 2000				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
Vergleich Diuretika vs. Angiotensin-II-Antagonisten						
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.						
Vergleich Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer						
UKPDS-39, 1998				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
AASK, 2002				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		

(Fortsetzung)

Tabelle 43 (Fortsetzung): Ereignisse bzw. Raten für die Subgruppe der Patienten nach ethnischer Herkunft

Studie	**N**	**Nichtschwarze**	**Schwarze**	**Endpunkt**	**Anteil der Patienten mit Ereignis pro Gruppe bzw. relatives Risiko inkl. 95 %-Konfidenzintervall[a]**	
					Nichtschwarze	**Schwarze**
Vergleich Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten						
ELSA, 2002				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
Vergleich Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten						
LIFE, 2000				Gesamtmortalität	k. A.	k. A.
Atenolol	4588	4325	263	Myokardinfarkte	Losartan vs. Atenolol: 1,04 [0,84; 1,27]	Losartan vs. Atenolol: 2,07 [0,79; 5,47]
Losartan	4605	4335	270	Insult	Losartan vs. Atenolol: 0,70 [0,59; 0,84]	Losartan vs. Atenolol: 2,18 [1,08; 4,40]
				Herzinsuffizienz	k. A.	k. A.
				Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt	k. A.	k. A.
Vergleich ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten						
ALLHAT, 2002				Gesamtmortalität	Lisinopril: 794/5844 Amlodipin: 775/5835	Lisinopril: 520/3210 Amlodipin: 481/3213
Lisinopril	9054	5844	3210	Myokardinfarkt	k. A.	k. A.
Amlodipin	9048	5835	3213	Insult	Lisinopril vs. Amlodipin: 1,07 [0,89; 1,28]	Lisinopril vs. Amlodipin: 1,51 [1,22; 1,86]

(Fortsetzung)

Tabelle 43 (Fortsetzung): Ereignisse bzw. Raten für die Subgruppe der Patienten nach ethnischer Herkunft

Studie	**N**	**Nichtschwarze**	**Schwarze**	**Endpunkt**	**Anteil der Patienten mit Ereignis pro Gruppe bzw. relatives Risiko inkl. 95 %-Konfidenzintervall[a]**	
					Nichtschwarze	**Schwarze**
				Herzinsuffizienz	Lisinopril vs. Amlodipin: 0,85 [0,75; 0,97]	Lisinopril vs. Amlodipin: 0,89 [0,75; 1,06]
				Kombinierter kardiovaskulärer Endpunkt	Lisinopril vs. Amlodipin: 1,03 [0,96; 1,10]	Lisinopril vs. Amlodipin: 1,13 [1,02; 1,24]
ABCD, 1998				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
JMIC-B, 2004				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
Vergleich ACE-Hemmer vs. Angiotensin-II-Antagonisten						
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.						
Vergleich Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten						
VALUE, 2004				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		
MOSES, 2005				Zu dieser Studie lagen keine Subgruppenergebnisse vor.		

a: Wenn keine Angaben zu absoluten Ereignissen vorliegen, werden Raten und Konfidenzintervalle präsentiert.

k. A: keine Angaben.

Anhang K: Gesamtübersicht über patientenrelevante Therapieziele in den eingeschlossenen Studien

Im Ergebnisteil berichtete patientenrelevante Therapieziele sind **fett** formatiert, Therapieziele, die auch im kombinierten kardiovaskulären Endpunkt enthalten sind und damit ebenfalls im Ergebnisteil berichtet werden, sind *kursiv* hervorgehoben. Alle weiteren in den Studien berichteten Therapieziele werden aufgrund der Vollständigkeit hier aufgeführt. Nicht gezeigt werden die Ergebnisse zur Lebensqualität, die unerwünschten Ereignisse sowie die Surrogatparameter für die terminale Niereninsuffizienz, die Änderung der GFR und die Änderung des Serumkreatinins.

Tabelle 44: Gesamtübersicht über patientenrelevante Therapieziele in den eingeschlossenen Studien

Studie	patientenrelevante Therapieziele	Vergleich	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate pro 1000 Patientenjahre
Vergleich Diuretika vs. Beta-Blocker				
HAPPHY, 1987	**Gesamtmortalität**	p-Wert	> 0,20	k.A.
		Diuretika[a]	101/3272 (3 %)	8,3/1000 PJ
		Beta-Blocker[a]	96/3297 (3 %)	7,7/1000 PJ
	Gesamtrate der Myokardinfarkte	p-Wert	p > 0,20	> 0,20
		Diuretika[a]	116/3272 (3,5 %)	9,5/1000 PJ
		Beta-Blocker[a]	132/3297 (4,0 %)	10,6/1000 PJ
	Myokardinfarkt, tödlich	p-Wert	-	-
		Diuretika[a]	k. A.	k. A./1000 PJ
		Beta-Blocker[a]	k. A.	k. A./1000 PJ
	Myokardinfarkt, nicht tödlich	p-Wert	> 0,20	> 0,20
		Diuretika[a]	75/3272 (2,3 %)	6,1/1000 PJ
		Beta-Blocker[a]	84/3297 (2,5 %)	6,8/1000 PJ
	Gesamtrate der Insulte	p-Wert	> 0,20	> 0,20
		Diuretika[a]	41/3272 (1,3 %)	3,4/1000 PJ
		Beta-Blocker[a]	32/3297 (1,0 %)	2,6/1000 PJ
	Insult, tödlich	p-Wert	0,09	0,09
		Diuretika[a]	10/3272 (0,3 %)	0,8/1000 PJ
		Beta-Blocker[a]	3/3297 (0,1 %)	0,2/1000 PJ

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Gesamtübersicht über patientenrelevante Therapieziele in den eingeschlossenen Studien

Studie	patientenrelevante Therapieziele	Vergleich	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate pro 1000 Patientenjahre
	Insult, nicht tödlich	p-Wert	p > 0,20	> 0,20
		Diuretika[a]	32/3272 (1,0 %)	2,6/1000 PJ
		Beta-Blocker[a]	29/3297 (0,9 %)	2,3/1000 PJ
	Gesamtrate der Herzinsuffizienz	p-Wert	n. s.[b]	n. s.[b]
		Diuretika[a]	22/3272 (0,7 %)	1,8/1000 PJ
		Beta-Blocker[a]	32/3297 (1 %)	2,6/1000 PJ
	Terminale Niereninsuffizienz	p-Wert	-	-
		Diuretika[a]	k. A.	k. A./1000 PJ
		Beta-Blocker[a]	k. A.	k. A./1000 PJ
	tödliche koronare Ereignisse (1 von 2 primären Endpunkten)	p-Wert	> 0,20	> 0,20
		Diuretika[a]	50/3272 (1,5 %)	4,1/1000 PJ
		Beta-Blocker[a]	54/3297 (1,6 %)	4,4/1000 PJ
	tödliche und nicht tödliche koronare Ereignisse[c] (1 von 2 primären Endpunkten)	p-Wert	> 0,20	> 0,20
		Diuretika[a]	116/3272 (3,5 %)	9,5/1000 PJ
		Beta-Blocker[a]	132/3297 (4,0 %)	10,6/1000 PJ
	andere Todesursachen	p-Wert	> 0,20	> 0,20
		Diuretika[a]	41/3272 (1,3 %)	3,4/1000 PJ
		Beta-Blocker[a]	39/3297 (1,2 %)	3,1/1000 PJ
	Patienten mit einem Endpunkt[d]	p-Wert	> 0,20	> 0,20
		Diuretika[a]	192/3272 (5,9 %)	15,7/1000 PJ
		Beta-Blocker[a]	197/3297 (6,0 %)	15,9/1000 PJ
	Gesamtzahl der Endpunkte[d]	p-Wert	> 0,20	-
		Diuretika[a]	224/3272 (6,8 %)	k. A./1000 PJ
		Beta-Blocker[a]	225/3297 (6,8 %)	k. A./1000 PJ

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Gesamtübersicht über patientenrelevante Therapieziele in den eingeschlossenen Studien

Studie	patientenrelevante Therapieziele	Vergleich	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate pro 1000 Patientenjahre
MRC, 1985	**Gesamtmortalität**	p-Wert	k. A.	0,71
		Bendroflumethiazid	128/4297 (3 %)	6,0/1000 PJ
		Propranolol	120/4403 (3 %)	5,5/1000 PJ
	Gesamtrate der Myokardinfarkte	p-Wert	k. A.	-
		Bendroflumethiazid	119/4297 (2,8 %)	5,6/1000 PJ
		Propranolol	103/4403 (2,3 %)	4,8/1000 PJ
	Myokardinfarkte, tödlich	p-Wert	-	-
		Bendroflumethiazid	k. A.	k. A./1000 PJ
		Propranolol	k. A.	k. A./1000 PJ
	Myokardinfarkte, nicht tödlich	p-Wert	-	-
		Bendroflumethiazid	k. A.	k. A./1000 PJ
		Propranolol	k. A.	k. A./1000 PJ
	Gesamtrate der Insulte	p-Wert	k. A.	0,002
		Bendroflumethiazid	18/4297 (0,4 %)	0,8/1000 PJ
		Propranolol	42/4403 (1,0 %)	1,9/1000 PJ
	Insulte, tödlich	p-Wert	k. A.	-
		Bendroflumethiazid	4/4297 (0,1%)	k. A./1000 PJd
		Propranolol	14/4403 (0,3 %)	k. A./1000 PJd
	Insulte, nicht tödlich	p-Wert	k. A.	-
		Bendroflumethiazid	14/4297 (0,3 %)	k. A./1000 PJd
		Propranolol	28/4403 (0,6 %)	k. A./1000 PJd
	Gesamtrate der Herzinsuffizienz	p-Wert	-	-
		Bendroflumethiazid	k. A.	k. A./1000 PJ
		Propranolol	k. A.	k. A./1000 PJ
	Terminale Niereninsuffizienz	p-Wert	-	-
		Bendroflumethiazid	k. A.	k. A./1000 PJ
		Propranolol	k. A.	k. A./1000 PJ

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Gesamtübersicht über patientenrelevante Therapieziele in den eingeschlossenen Studien

Studie	patientenrelevante Therapieziele	Vergleich	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate pro 1000 Patientenjahre
	alle koronaren Ereignisse	p-Wert	k. A.	p = 0,24
		Bendroflumethiazid	119/4297 (2,8 %)	5,6/1000 PJ
		Propranolol	103/4403 (2,3 %)	4,8/1000 PJ
	tödliche koronare Ereignisse	p-Wert	k. A.	-
		Bendroflumethiazid	59/4297 (1,4 %)	k. A./1000 PJ[e]
		Propranolol	47/4403 (1,1 %)	k. A./1000 PJ[e]
	nicht tödliche koronare Ereignisse	p-Wert	k. A.	-
		Bendroflumethiazid	60/4297 (1,4 %)	k. A./1000 PJ[e]
		Propranolol	56/4403 (1,3 %)	k. A./1000 PJ[e]
	alle kardiovaskulären Ereignisse	p-Wert	k. A.	0,76
		Bendroflumethiazid	140/4297 (3,3 %)	6,6/1000 PJ
		Propranolol	146/4403 (3,3 %)	6,7/1000 PJ
	tödliche kardiovaskuläre Ereignisse	p-Wert	k. A.	-
		Bendroflumethiazid	69/4297 (1,6 %)	k. A./1000 PJ[e]
		Propranolol	65/4403 (1,5 %)	k. A./1000 PJ[e]
	tödliche nicht kardiovaskuläre Ereignisse	p-Wert	k. A.	-
		Bendroflumethiazid	59/4297 (1,4 %)	k. A./1000 PJ[e]
		Propranolol	55/4403 (1,3 %)	k. A./1000 PJ[e]
MRC-TMH, 1992	**Gesamtmortalität**	p-Wert	0,07	k. A.
		Amilorid + Hydrochlorothiazid	134/1081 (12 %)	21,3/1000 PJ
		Atenolol	167/1102 (15 %)	26,4/1000 PJ
	Gesamtrate der Myokardinfarkte	p-Wert	k. A.	k. A.
		Amilorid + Hydrochlorothiazid	k. A.	k. A./1000 PJ
		Atenolol	k. A.	k. A./1000 PJ

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Gesamtübersicht über patientenrelevante Therapieziele in den eingeschlossenen Studien

Studie	patientenrelevante Therapieziele	Vergleich	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate pro 1000 Patientenjahre
	Myokardinfarkte, tödlich	p-Wert	k. A.	k. A.
		Amilorid + Hydrochlorothiazid	k. A.	k. A./1000 PJ
		Atenolol	k. A.	k. A./1000 PJ
	Myokardinfarkte, nicht tödlich	p-Wert	k. A.	k. A.
		Amilorid + Hydrochlorothiazid	k. A.	k. A./1000 PJ
		Atenolol	k. A.	k. A./1000 PJ
	Gesamtrate der Insulte	p-Wert	k. A.	0,33
		Amilorid + Hydrochlorothiazid	45/1081 (4,2 %)	7,3/1000 PJ
		Atenolol	56/1102 (5,1 %)	9,0/1000 PJ
	Insulte, tödlich	p-Wert	k. A.	k. A.
		Amilorid + Hydrochlorothiazid	16/1081 (1,5 %)	2,5/1000 PJ
		Atenolol	21/1102 (1,9 %)	3,3/1000 PJ
	Insulte, nicht tödlich	p-Wert	k. A.	k. A.
		Amilorid + Hydrochlorothiazid	29/1081 (2,7 %)	4,7/1000 PJ
		Atenolol	35/1102 (3,2 %)	5,6/1000 PJ
	Gesamtrate der Herzinsuffizienz	p-Wert	k. A.	k. A.
		Amilorid + Hydrochlorothiazid	k. A.	k. A./1000 PJ
		Atenolol	k. A.	k. A./1000 PJ

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Gesamtübersicht über patientenrelevante Therapieziele in den eingeschlossenen Studien

Studie	patientenrelevante Therapieziele	Vergleich	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate pro 1000 Patientenjahre
	Terminale Niereninsuffizienz	p-Wert	-	-
		Amilorid + Hydrochlorothiazid	k. A.	k. A./1000 PJ
		Atenolol	k. A.	k. A./1000 PJ
	alle koronaren Ereignisse	p-Wert	k. A.	k. A.
		Amilorid + Hydrochlorothiazid	48/1081 (4,4 %)	7,7/1000 PJ
		Atenolol	80/1102 (7,3 %)	12,8/1000 PJ
	tödliche koronare Ereignisse	p-Wert	k. A.	k. A.
		Amilorid + Hydrochlorothiazid	33/1081 (3,1 %)	5,2/1000 PJ
		Atenolol	52/1102 (4,7 %)	8,2/1000 PJ
	nicht tödliche koronare Ereignisse	p-Wert	k. A.	k. A.
		Amilorid + Hydrochlorothiazid	15/1081 (1,4 %)	2,4/1000 PJ
		Atenolol	28/1102 (2,5 %)	4,5/1000 PJ
	alle kardiovaskulären Ereignisse	p-Wert	k. A.	k. A.
		Amilorid + Hydrochlorothiazid	107/1081 (9,9 %)	17,4/1000 PJ
		Atenolol	151/1102 (13,7 %)	24,6/1000 PJ
	tödliche kardiovaskuläre Ereignisse	p-Wert	k. A.	k. A.
		Amilorid + Hydrochlorothiazid	66/1081 (6,1 %)	10,5/1000 PJ
		Atenolol	95/1102 (8,6 %)	15,0/1000 PJ

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Gesamtübersicht über patientenrelevante Therapieziele in den eingeschlossenen Studien

Studie	patientenrelevante Therapieziele	Vergleich	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate pro 1000 Patientenjahre
	tödliche nicht kardiovaskuläre Ereignisse	p-Wert	k. A.	k. A.
		Amilorid + Hydrochlorothiazid	68/1081 (6,3 %)	10,8/1000 PJ
		Atenolol	72/1102 (6,5 %)	11,4/1000 PJ
	Krebsmortalität	p-Wert	k. A.	k. A.
		Amilorid + Hydrochlorothiazid	49/1081 (4,5 %)	7,8/1000 PJ
		Atenolol	59/1102 (5,4 %)	9,3/1000 PJ
Vergleich Diuretika vs. ACE-Hemmer				
ALLHAT, 2002	**Gesamtmortalität**	p-Wert	k. A.	0,90
		Chlorthalidon	2203/15 255 (14 %)	28,8/1000 PJ
		Lisinopril	1314/9054 (15 %)	28,7/1000 PJ
	Gesamtrate der Myokardinfarkte	p-Wert	k. A.	n. s.[b]
		Chlorthalidon	1362/15 255 (9 %)[f]	19/1000 PJ[f]
		Lisinopril	796/9054 (9 %)[f]	19/1000 PJ[f]
	Myokardinfarkte, tödlich	p-Wert	k. A.	0,25
		Chlorthalidon	296/15 255 (2 %)	4,0/1000 PJ
		Lisinopril	157/9054 (2 %)	3,7/1000 PJ
	Myokardinfarkte, nicht tödlich	p-Wert	-	-
		Chlorthalidon	k. A.[g]	k. A.[g]
		Lisinopril	k. A.[g]	k. A.[g]
	Gesamtrate der Insulte	p-Wert	k. A.	0,02
		Chlorthalidon	675/15 255 (4 %)	9,3/1000 PJ
		Lisinopril	457/9054 (5 %)	10,5/1000 PJ
	Insulte, tödlich	p-Wert	k. A.	0,06
		Chlorthalidon	162/15 255 (1 %)	2,3/1000 PJ
		Lisinopril	121/9054 (1 %)	2,8/1000 PJ

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Gesamtübersicht über patientenrelevante Therapieziele in den eingeschlossenen Studien

Studie	patientenrelevante Therapieziele	Vergleich	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate pro 1000 Patientenjahre
	Insulte, nicht tödlich	p-Wert	-	-
		Chlorthalidon	k. A.	k. A.
		Lisinopril	k. A.	k. A.
	Gesamtrate der Herzinsuffizienz	p-Wert	k. A.	< 0,001
		Chlorthalidon	870/15 255 (6 %)	12,8/1000 PJ
		Lisinopril	612/9054 (7 %)	14,5/1000 PJ
	Terminale Niereninsuffizienz	p-Wert	n. s.[b]	0,38
		Chlorthalidon	193 (1,3)	3,0/1000 PJ
		Lisinopril	126 (1,4)	3,3/1000 PJ
	tödliche KHK und nicht tödliche Myokardinfarkte (primärer Endpunkt)	p-Wert	k. A.	0,81
		Chlorthalidon	1362/15 255 (9 %)	19,2/1000 PJ
		Lisinopril	796/9054 (9 %)	19,0/1000 PJ
	kombinierter Endpunkt aus koronaren Ereignissen[h]	p-Wert	k. A.	0,18
		Chlorthalidon	2451/15 255 (16 %)	33,2/1000 PJ
		Lisinopril	1505/9054 (17 %)	34,7/1000 PJ
	kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulären Erkrankungen[j]	p-Wert	k. A.	< 0,001
		Chlorthalidon	3941/15 255 (26 %)	51,5/1000 PJ
		Lisinopril	2514/9054 (28 %)	55,5/1000 PJ
	tödliche Herzinsuffizienz	p-Wert	k. A.	0,98
		Chlorthalidon	114/15 255 (1 %)	2,8/1000 PJ
		Lisinopril	68/9054 (1 %)	3,0/1000 PJ
	Herzinsuffizienz (tödlich oder mit stationärer Aufnahme)	p-Wert	k. A.	0,11
		Chlorthalidon	724/15 255 (5 %)	10,8/1000 PJ
		Lisinopril	471/9054 (5 %)	11,5/1000 PJ
	Angina pectoris (mit stationärer Aufnahme oder mit Therapiemaßnahme)	p-Wert	k. A.	0,01
		Chlorthalidon	1567/15 255 (10 %)	20,2/1000 PJ
		Lisinopril	1019/9054 (11 %)	22,7/1000 PJ

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Gesamtübersicht über patientenrelevante Therapieziele in den eingeschlossenen Studien

Studie	patientenrelevante Therapieziele	Vergleich	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate pro 1000 Patientenjahre
	Angina pectoris (mit stationärer Aufnahme)	p-Wert	k. A.	0,06
		Chlorthalidon	1078/15 255 (7 %)	14,3/1000 PJ
		Lisinopril	693/9054 (8 %)	16,0/1000 PJ
	koronare Revaskularisation	p-Wert	k. A.	0,05
		Chlorthalidon	1113/15 255 (7 %)	15,3/1000 PJ
		Lisinopril	718/9054 (8 %)	17,0/1000 PJ
	periphere arterielle Verschlusskrankheit (mit stationärer Aufnahme oder mit Therapiemaßnahme)	p-Wert	k. A.	0,63
		Chlorthalidon	510/15 255 (3 %)	6,8/1000 PJ
		Lisinopril	311/9054 (3 %)	7,8/1000 PJ
	Karzinome	p-Wert	k. A.	0,67
		Chlorthalidon	1170/15 255 (8 %)	16,2/1000 PJ
		Lisinopril	703/9054 (8 %)	16,5/1000 PJ
Vergleich Diuretika vs. Kalziumantagonisten				
ALLHAT, 2002	**Gesamtmortalität**	p-Wert	k. A.	0,20
		Chlorthalidon	2203/15 255 (14 %)	28,8/1000 PJ
		Amlodipin	1256/9048 (14 %)	28,0/1000 PJ
	Gesamtrate der Myokardinfarkte	p-Wert	k. A.	n. s.[b]
		Chlorthalidon	1362/15 255 (9 %)[f]	19/1000 PJ[f]
		Amlodipin	798/9048 (9 %)[f]	19/1000 PJ[f]
	Myokardinfarkte, tödlich	p-Wert	k. A.	0,66
		Chlorthalidon	296/15 255 (2 %)	4,0/1000 PJ
		Amlodipin	169/9048 (2 %)	3,8/1000 PJ
	Myokardinfarkte, nicht tödlich	p-Wert	-	-
		Chlorthalidon	k. A.[g]	k. A.[g]
		Amlodipin	k. A.[g]	k. A.[g]

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Gesamtübersicht über patientenrelevante Therapieziele in den eingeschlossenen Studien

Studie	patientenrelevante Therapieziele	Vergleich	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate pro 1000 Patientenjahre
	Gesamtrate der Insulte	p-Wert	k. A.	0,28
		Chlorthalidon	675/15 255 (4 %)	9,3/1000 PJ
		Amlodipin	377/9048 (4 %)	9,0/1000 PJ
	Insulte, tödlich	p-Wert	k. A.	0,71
		Chlorthalidon	162/15 255 (1 %)	2,3/1000 PJ
		Amlodipin	92/9048 (1 %)	2,3/1000 PJ
	Insulte, nicht tödlich	p-Wert	-	-
		Chlorthalidon	k. A.	k. A.
		Amlodipin	k. A.	k. A.
	Gesamtrate der Herzinsuffizienz	p-Wert	k. A.	< 0,001
		Chlorthalidon	870/15 255 (6 %)	12,8/1000 PJ
		Amlodipin	706/9048 (8 %)	17/1000 PJ
	Terminale Niereninsuffizienz	p-Wert	n. s.[b]	0,33
		Chlorthalidon	193/15 255 (1,3 %)	3,0/1000 PJ
		Amlodipin	129/9048 (1,4 %)	3,5/1000 PJ
	tödliche KHK und nicht tödliche Myokardinfarkte (primärer Endpunkt)	p-Wert	k. A.	0,65
		Chlorthalidon	1362/15 255 (9 %)	19,2/1000 PJ
		Amlodipin	798/9048 (9 %)	18,8/1000 PJ
	kombinierter Endpunkt aus koronaren Ereignissen[h]	p-Wert	k. A.	0,97
		Chlorthalidon	2451/15 255 (16 %)	33,2/1000 PJ
		Amlodipin	1466/9048 (16 %)	33,2/1000 PJ
	kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulären Erkrankungen[i]	p-Wert	k. A.	0,12
		Chlorthalidon	3941/15 255 (26 %)	51,5/1000 PJ
		Amlodipin	2432/9048 (27 %)	53,3/1000 PJ
	tödliche Herzinsuffizienz	p-Wert	k. A.	0,17
		Chlorthalidon	114/15 255 (1 %)	1,7/1000 PJ
		Amlodipin	83/9048 (1 %)	2,3/1000 PJ

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Gesamtübersicht über patientenrelevante Therapieziele in den eingeschlossenen Studien

Studie	patientenrelevante Therapieziele	Vergleich	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate pro 1000 Patientenjahre
	Herzinsuffizienz (tödlich oder mit stationärer Aufnahme)	p-Wert	k. A.	< 0,01
		Chlorthalidon	724/15 255 (5 %)	10,8/1000 PJ
		Amlodipin	578/9048 (6 %)	14,0/1000 PJ
	Angina pectoris (mit stationärer Aufnahme oder mit Therapiemaßnahme)	p-Wert	k. A.	0,67
		Chlorthalidon	1567/15 255 (10 %)	20,2/1000 PJ
		Amlodipin	950/9048 (10 %)	21,0/1000 PJ
	Angina pectoris (mit stationärer Aufnahme)	p-Wert	k. A.	0,68
		Chlorthalidon	1078/15 255 (7 %)	14,3/1000 PJ
		Amlodipin	630/9048 (7 %)	14,0/1000 PJ
	koronare Revaskularisation	p-Wert	k. A.	0,06
		Chlorthalidon	1113/15 255 (7 %)	15,3/1000 PJ
		Amlodipin	725/9048 (8 %)	16,7/1000 PJ
	periphere arterielle Verschlusskrankheit (mit stationärer Aufnahme oder mit Therapiemaßnahme)	p-Wert	k. A.	0,06
		Chlorthalidon	510/15 255 (3 %)	6,8/1000 PJ
		Amlodipin	265/9048 (3 %)	6,2/1000 PJ
	Karzinome	p-Wert	k. A.	0,77
		Chlorthalidon	1170/15 255 (8 %)	16,2/1000 PJ
		Amlodipin	707/9048 (8 %)	16,7/1000 PJ
VHAS, 1997	**Gesamtmortalität**	p-Wert	n. s.[b]	-
		Chlorthalidon	4/707 (1 %)	k. A./1000 PJ
		Verapamil	5/707 (1 %)	k. A./1000 PJ
	Gesamtrate der Myokardinfarkte	p-Wert	k. A.	-
		Chlorthalidon	9/707 (1,3%)	k. A./1000 PJ
		Verapamil	8/707 (1,1%)	k. A./1000 PJ
	Myokardinfarkte, tödlich	p-Wert	-	-
		Chlorthalidon	k. A.[k]	k. A./1000 PJ
		Verapamil	k. A.[k]	k. A./1000 PJ

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Gesamtübersicht über patientenrelevante Therapieziele in den eingeschlossenen Studien

Studie	patientenrelevante Therapieziele	Vergleich	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate pro 1000 Patientenjahre
	Myokardinfarkte, nicht tödlich	p-Wert	k. A.	-
		Chlorthalidon	5/707 (0,7 %)	k. A./1000 PJ
		Verapamil	5/707 (0,7 %)	k. A./1000 PJ
	Gesamtrate der Insulte	p-Wert	k. A.	-
		Chlorthalidon	4/707 (0,6 %)	k. A./1000 PJ
		Verapamil	k. A./707[1]	k. A./1000 PJ
	Insulte, tödlich	p-Wert	k. A.	-
		Chlorthalidon	0/707 (0,0 %)	k. A./1000 PJ
		Verapamil	k. A./707[1]	k. A./1000 PJ
	Insulte, nicht tödlich	p-Wert	k. A.	-
		Chlorthalidon	4/707 (0,6 %)	k. A./1000 PJ
		Verapamil	3/707 (0,4 %)	k. A./1000 PJ
	Gesamtrate der Herzinsuffizienz	p-Wert	k. A.	-
		Chlorthalidon	0/707 (0,0 %)	k. A./1000 PJ
		Verapamil	2/707 (0,3 %)	k. A./1000 PJ
	Terminale Niereninsuffizienz	p-Wert	-	-
		Chlorthalidon	k.A.	k. A./1000 PJ
		Verapamil	k.A.	k. A./1000 PJ
	kardiovaskulärer Tod	p-Wert	k. A.	-
		Chlorthalidon	4/707 (0,6 %)	k. A./1000 PJ
		Verapamil	5/707 (0,7 %)	k. A./1000 PJ
	zerebrovaskulärer Tod	p-Wert	k. A.	-
		Chlorthalidon	0/707 (0,0 %)	k. A./1000 PJ
		Verapamil	2/707 (0,3 %)	k. A./1000 PJ
	Angina	p-Wert	k. A.	-
		Chlorthalidon	16/707 (2,3 %)	k. A./1000 PJ
		Verapamil	11/707 (1,6 %)	k. A./1000 PJ

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Gesamtübersicht über patientenrelevante Therapieziele in den eingeschlossenen Studien

Studie	patientenrelevante Therapieziele	Vergleich	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate pro 1000 Patientenjahre
	TIA	p-Wert	k. A.	-
		Chlorthalidon	7/707 (1,0 %)	k. A./1000 PJ
		Verapamil	7/707 (1,0 %)	k. A./1000 PJ
	Claudicatio	p-Wert	k. A.	-
		Chlorthalidon	4/707 (0,6 %)	k. A./1000 PJ
		Verapamil	5/707 (0,7 %)	k. A./1000 PJ
	Revaskularisationen	p	k. A.	-
		Chlorthalidon	3/707 (0,4 %)	k. A./1000 PJ
		Verapamil	4/707 (0,6 %)	k. A./1000 PJ
SHELL, 2003	**Gesamtmortalität**	p-Wert	k. A.	0,09[m]
		Chlorthalidon	122/940 (13 %)	k. A./1000 PJ
		Lacidipin	145/942 (15 %)	k. A./1000 PJ
	Gesamtrate der Myokardinfarkte	p-Wert	k. A.	0,67
		Chlorthalidon	14/940 (1,5 %)	k. A./1000 PJ
		Lacidipin	12/942 (1,3 %)	k. A./1000 PJ
	Myokardinfarkte, tödlich	p-Wert	-	-
		Chlorthalidon	k. A.	k. A./1000 PJ
		Lacidipin	k. A.	k. A./1000 PJ
	Myokardinfarkte, nicht tödlich	p-Wert	-	-
		Chlorthalidon	k. A.	k. A./1000 PJ
		Lacidipin	k. A.	k. A./1000 PJ
	Gesamtrate der Insulte	p-Wert	k. A.	0,87
		Chlorthalidon	38/940 (4,0 %)	k. A./1000 PJ
		Lacidipin	37/942 (4,0 %)	k. A./1000 PJ
	Insulte, tödlich	p-Wert	-	-
		Chlorthalidon	k. A.	k. A./1000 PJ
		Lacidipin	k. A.	k. A./1000 PJ

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Gesamtübersicht über patientenrelevante Therapieziele in den eingeschlossenen Studien

Studie	patientenrelevante Therapieziele	Vergleich	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate pro 1000 Patientenjahre
	Insulte, nicht tödlich	p-Wert	-	-
		Chlorthalidon	k. A.	k. A./1000 PJ
		Lacidipin	k. A.	k. A./1000 PJ
	Gesamtrate der Herzinsuffizienz	p-Wert	k. A.	0,56
		Chlorthalidon	19/940 (2,0 %)	k. A./1000 PJ
		Lacidipin	23/942 (2,4 %)	k. A./1000 PJ
	Terminale Niereninsuffizienz	p-Wert	-	-
		Chlorthalidon	k. A.	k. A./1000 PJ
		Lacidipin	k. A.	k. A./1000 PJ
	aggregierter primärer Endpunkt[n]	p-Wert	k. A.	0,94[m]
		Chlorthalidon	88/940 (9,4 %)	k. A./1000 PJ
		Lacidipin	90/942 (9,6 %)	k. A./1000 PJ
	plötzlicher Tod	p-Wert	k. A.	0,6[m]
		Chlorthalidon	13/940 (1,4 %)	k. A./1000 PJ
		Lacidipin	16/942 (1,7 %)	k. A./1000 PJ
	Revaskularisation	p-Wert	k. A.	0,41[m]
		Chlorthalidon	4/940 (0,4 %)	k. A./1000 PJ
		Lacidipin	2/942 (0,2 %)	k. A./1000 PJ
	TIA	p-Wert	k. A.	0,72[m]
		Chlorthalidon	13/940 (1,4 %)	k. A./1000 PJ
		Lacidipin	15/942 (1,6 %)	k. A./1000 PJ
MIDAS, 1996	**Gesamtmortalität**	p-Wert	k. A.	0,81
		Hydrochlorothiazid	9/441 (2 %)	21/1000 PJ
		Isradipin	8/442 (2 %)	18/1000 PJ
	Gesamtrate der Myokardinfarkte	p-Wert	k. A.	0,77
		Hydrochlorothiazid	5/441 (1,1 %)	11,3/1000 PJ
		Isradipin	6/442 (1,4 %)	13,5/1000 PJ

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Gesamtübersicht über patientenrelevante Therapieziele in den eingeschlossenen Studien

Studie	patientenrelevante Therapieziele	Vergleich	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate pro 1000 Patientenjahre
	Myokardinfarkte, tödlich	p-Wert	-	-
		Hydrochlorothiazid	k. A.	k. A./1000 PJ
		Isradipin	k. A.	k. A./1000 PJ
	Myokardinfarkte, nicht tödlich	p-Wert	-	-
		Hydrochlorothiazid	k. A.	k. A./1000 PJ
		Isradipin	k. A.	k. A./1000 PJ
	Gesamtrate der Insulte	p-Wert	k. A.	0,32
		Hydrochlorothiazid	3/441 (0,7 %)	6,8/1000 PJ
		Isradipin	6/442 (1,4 %)	13,5/1000 PJ
	Insulte, tödlich	p-Wert	-	-
		Hydrochlorothiazid	k. A.	k. A./1000 PJ
		Isradipin	k. A.	k. A./1000 PJ
	Insulte, nicht tödlich	p-Wert	-	-
		Hydrochlorothiazid	k. A.	k. A./1000 PJ
		Isradipin	k. A.	k. A./1000 PJ
	Gesamtrate der Herzinsuffizienz	p-Wert	k. A.	0,16
		Hydrochlorothiazid	0/441 (0,0 %)	0/1000 PJ
		Isradipin	2[o]/442 (0,5 %)	4,5/1000 PJ
	Terminale Niereninsuffizienz	p-Wert	-	-
		Hydrochlorothiazid	k. A.	k. A./1000 PJ
		Isradipin	k. A.	k. A./1000 PJ

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Gesamtübersicht über patientenrelevante Therapieziele in den eingeschlossenen Studien

Studie	patientenrelevante Therapieziele	Vergleich	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate pro 1000 Patienten-jahren
	Patienten mit mind. einem Ereignis	p-Wert	k. A.	0,98[m]
		Hydrochlorothiazid	120/441 (27,2 %)	270/1000 PJ
		Isradipin	120/442 (27,1 %)	270/1000 PJ
	Patienten mit mind. einem/r vaskulären Ereignis/Intervention	p-Wert	k. A.	0,02
		Hydrochlorothiazid	33/441 (7,5 %)	74,8/1000 PJ
		Isradipin	54/442 (12,2 %)	122,1/1000 PJ
	Patienten mit mind. einem/r schweren vaskulären Ereignis/Intervention	p-Wert	k. A.	0,1
		Hydrochlorothiazid	19/441 (4,3 %)	43,1/1000 PJ
		Isradipin	30/442 (6,8 %)	67,8/1000 PJ
	Patienten mit mind. einer schweren vaskulären Intervention	p-Wert	k. A.	0,8
		Hydrochlorothiazid	10/441 (2,3 %)	22,7/1000 PJ
		Isradipin	11/442 (2,5 %)	24,8/1000 PJ
	Endarteriektomie (rekurrierend)	p-Wert	k. A.	0,32
		Hydrochlorothiazid	3/441 (0,7 %)	6,8/1000 PJ
		Isradipin	1/442 (0,2 %)	2,2/1000 PJ
	CABG (rekurrierend)	p-Wert	k. A.	0,97
		Hydrochlorothiazid	6/441 (1,4 %)	13,5/1000 PJ
		Isradipin	6/442 (1,4 %)	13,5/1000 PJ
	Koronarangioplastie (rekurrierend)	p-Wert	k. A.	0,1
		Hydrochlorothiazid	1/441 (0,2 %)	2,2/1000 PJ
		Isradipin	5/442 (1,1 %)	11,3/1000 PJ
	Patienten mit mind. einem schweren vaskulären Ereignis	p-Wert	k. A.	0,07
		Hydrochlorothiazid	14/441 (3,2 %)	31,7/1000 PJ
		Isradipin	25/442 (5,7 %)	56,5/1000 PJ

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Gesamtübersicht über patientenrelevante Therapieziele in den eingeschlossenen Studien

Studie	patientenrelevante Therapieziele	Vergleich	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate pro 1000 Patienten-jahre
	plötzlicher Tod	p-Wert	k. A.	> 0,99
		Hydrochlorothiazid	2/441 (0,5 %)	4,5/1000 PJ
		Isradipin	2/442 (0,5 %)	4,5/1000 PJ
	dokumentierte Angina pectoris (rekurrierend)	p-Wert	k. A.	0,03
		Hydrochlorothiazid	3/441 (0,7 %)	6,8/1000 PJ
		Isradipin	11/442 (2,5 %)	24,8/1000 PJ
	Tod durch andere kardiovaskuläre Erkrankungen	p-Wert	k. A.	0,99
		Hydrochlorothiazid	1/441 (0,2 %)	2,2/1000 PJ
		Isradipin	1/442 (0,2 %)	2,2/1000 PJ
	Patienten mit mind. Einem/r nicht schweren vaskulären Ereignis/Intervention	p-Wert	k. A.	0,02
		Hydrochlorothiazid	23/441 (5,2 %)	52,2/1000 PJ
		Isradipin	40/442 (9,0 %)	90,5/1000 PJ
	Patienten mit mind. einem/r zerebrovaskulären nicht schweren Ereignis/Intervention	p-Wert	k. A.	0,31
		Hydrochlorothiazid	6/441 (1,4 %)	13,7/1000 PJ
		Isradipin	10/442 (2,3 %)	22,6/1000 PJ
	Patienten mit mind. einem/r kardiovaskulären nicht schweren Ereignis/Intervention	p-Wert	k. A.	0,06
		Hydrochlorothiazid	18/441 (4,1 %)	40,8/1000 PJ
		Isradipin	31/442 (7,0 %)	70,1/1000 PJ
	Patienten mit min. einem/r nicht-vaskulären Ereignis/Intervention	p-Wert	k. A.	0,42
		Hydrochlorothiazid	86/441 (19,5 %)	195/1000 PJ
		Isradipin	77/442 (17,4 %)	174/1000 PJ
	Patienten mit mind. einem/r nicht vaskulären tödlichen Ereignis/Intervention	p-Wert	k. A.	0,99
		Hydrochlorothiazid	1/441 (0,2 %)	2,2/1000 PJ
		Isradipin	1/442 (0,2 %)	2,2/1000 PJ
	Patienten. mit mind. einem/r nicht vaskulären nicht tödlichen Ereignis/Intervention	p-Wert	k. A.	0,38
		Hydrochlorothiazid	86/441 (20,0 %)	195/1000 PJ
		Isradipin	76/442 (17,2 %)	172/1000 PJ

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Gesamtübersicht über patientenrelevante Therapieziele in den eingeschlossenen Studien

Studie	patientenrelevante Therapieziele	Vergleich	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate pro 1000 Patienten-jahre
	Krebs (gesamt)	p-Wert	k. A.	0,21
		Hydrochlorothiazid	20/441 (4,5 %)	45,3/1000 PJ
		Isradipin	13/442 (2,9 %)	29,4/1000 PJ
	Krebs (tödlich)	p-Wert	k. A.	0,74
		Hydrochlorothiazid	5/441 (1,1 %)	11,3/1000 PJ
		Isradipin	4/442 (0,9 %)	9,0/1000 PJ
	Krebs (nicht tödlich)	p-Wert	k. A.	0,21
		Hydrochlorothiazid	15/441 (3,4 %)	34,0/1000 PJ
		Isradipin	9/442 (2,0 %)	20,4/1000 PJ
INSIGHT, 2000	**Gesamtmortalität**	p-Wert	0,95	-
		Hydrochlorothiazid + Amilorid	172/3164 (5 %)	k. A./1000 PJ
		Nifedipin	176/3157 (5 %)	k. A./1000 PJ
	Gesamtrate der Myokardinfarkte	p-Wert	k. A.	-
		Hydrochlorothiazid + Amilorid	61/3164 (1,9 %)	k. A./1000 PJ
		Nifedipin	77/3157 (2,4 %)	k. A./1000 PJ
	Myokardinfarte, tödlich	p-Wert	0,02	-
		Hydrochlorothiazid + Amilorid	5/3164 (0,2 %)	k. A./1000 PJ
		Nifedipin	16/3157 (0,5 %)	k. A./1000 PJ
	Myokardinfarkte, nicht tödlich	p-Wert	0,52	-
		Hydrochlorothiazid + Amilorid	56/3164 (1,8 %)	k. A./1000 PJ
		Nifedipin	61/3157 (1,9 %)	k. A./1000 PJ
	Gesamtrate der Insulte	p-Wert	k. A.	-
		Hydrochlorothiazid + Amilorid	74/3164 (2,3 %)	k. A./1000 PJ
		Nifedipin	67/3157 (2,1 %)	k. A./1000 PJ

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Gesamtübersicht über patientenrelevante Therapieziele in den eingeschlossenen Studien

Studie	patientenrelevante Therapieziele	Vergleich	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate pro 1000 Patienten-jahre
	Insulte, tödlich	p-Wert	0,84	-
		Hydrochlorothiazid + Amilorid	11/3164 (0,3 %)	k. A./1000 PJ
		Nifedipin	12/3157 (0,3 %)	k. A./1000 PJ
	Insulte, nicht tödlich	p-Wert	0,52	-
		Hydrochlorothiazid + Amilorid	63/3164 (2,0 %)	k. A./1000 PJ
		Nifedipin	55/3157 (1,7 %)	k. A./1000 PJ
	Gesamtrate der Herzinsuffizienz	p-Wert	k. A.	-
		Hydrochlorothiazid + Amilorid	12/3164 (0,4 %)	k. A./1000 PJ
		Nifedipin	26/3157 (0,8 %)	k. A./1000 PJ
	Terminale Niereninsuffizienz	p-Wert	-	-
		Hydrochlorothiazid + Amilorid	k. A.	k. A./1000 PJ
		Nifedipin	k. A.	k. A./1000 PJ
	aggregierter primärer Endpunkt[p]	p-Wert	0,34	-
		Hydrochlorothiazid + Amilorid	182/3164 (5,8 %)	16,5/1000 PJ
		Nifedipin	200/3157 (6,3 %)	18,2/1000 PJ
	plötzlicher Tod[q]	p-Wert	0,43	-
		Hydrochlorothiazid + Amilorid	23/3164 (0,7 %)	k. A./1000 PJ
		Nifedipin	17/3157 (0,5 %)	k. A./1000 PJ
	Herzinsuffizienz, tödlich	p-Wert	0,63	-
		Hydrochlorothiazid + Amilorid	1/3164 (< 0,1 %)	k. A./1000 PJ
		Nifedipin	2/3157 (0,1 %)	k. A./1000 PJ

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Gesamtübersicht über patientenrelevante Therapieziele in den eingeschlossenen Studien

Studie	patientenrelevante Therapieziele	Vergleich	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate pro 1000 Patienten-jahre
	Herzinsuffizienz, nicht tödlich	p-Wert	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[r]	p-Wert	0,85	-
		Hydrochlorothiazid + Amilorid	12/3164 (0,4 %)	k. A./1000 PJ
		Nifedipin	13/3157 (0,4 %)	k. A./1000 PJ
	aggregierter sekundärer Endpunkt[s]	p-Wert	0,62	-
		Hydrochlorothiazid + Amilorid	397/3164 (12,5 %)	k. A./1000 PJ
		Nifedipin	383/3157 (12,1 %)	k. A./1000 PJ
	nicht kardiovaskulär bedingter Tod	p-Wert	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-Wert	0,14	-
		Hydrochlorothiazid + Amilorid	34/3164 (1,1 %)	k. A./1000 PJ
		Nifedipin	22/3157 (0,7 %)	k. A./1000 PJ
	kardiovaskulär bedingter Tod[p]	p-Wert	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-Wert	0,50	-
		Hydrochlorothiazid + Amilorid	245/3164 (7,7 %)	k. A./1000 PJ
		Nifedipin	230/3157 (7,3 %)	k. A./1000 PJ

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Gesamtübersicht über patientenrelevante Therapieziele in den eingeschlossenen Studien

Studie	patientenrelevante Therapieziele	Vergleich	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate pro 1000 Patienten-jahre
	nicht tödliches kardiovaskuläres Ereignis (Erstereignis)	p-Wert	0,53	-
		Hydrochlorothiazid + Amilorid	130/3164 (4,1 %)	k. A./1000 PJ
		Nifedipin	140/3157 (4,4 %)	k. A./1000 PJ
	Angina pectoris (neu oder progressiv)	p-Wert	0,10	-
		Hydrochlorothiazid + Amilorid	77/3164 (0,4 %)	k. A./1000 PJ
		Nifedipin	57/3157 (1,8 %)	k. A./1000 PJ
	TIA	p-Wert	1,0	-
		Hydrochlorothiazid + Amilorid	25/3164 (0,8 %)	k. A./1000 PJ
		Nifedipin	25/3157 (0,8 %)	k. A./1000 PJ
	terminale Niereninsuffizienz	p-Wert	-	-
		Hydrochlorothiazid + Amilorid	0/3164[t] (0 %)	k. A./1000 PJ
		Nifedipin	0/3157[t] (0 %)	k. A./1000 PJ
	Niereninsuffizienz	p-Wert	0,38	-
		Hydrochlorothiazid + Amilorid	13/3164 (0,4 %)	k. A./1000 PJ
		Nifedipin	8/3157 (0,3 %)	k. A./1000 PJ
Diuretika vs. Angiotensin-II-Antagonisten				
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.				

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Gesamtübersicht über patientenrelevante Therapieziele in den eingeschlossenen Studien

Studie	patientenrelevante Therapieziele	Vergleich	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate pro 1000 Patienten-jahre
Beta-Blocker vs. ACE-Hemmer				
UKPDS-39, 1998	**Gesamtmortalität (primärer Endpunkt)**	p-Wert	k. A.	0,44
		Atenolol	59/358 (16 %)	20,8/1000 PJ
		Captopril	75/400 (19 %)	23,8/1000 PJ
	Gesamtrate der Myokardinfarkte	p-Wert	k. A.	0,35
		Atenolol	46[u]/358 (13 %)	16,9/1000 PJ
		Captopril	61/400 (15 %)	20,2/1000 PJ
	Myokardinfarkte, tödlich	p-Wert	k. A.	0,31
		Atenolol	24/358 (6,7 %)	8,5/1000 PJ
		Captopril	35/400 (8,8 %)	11,1/1000 PJ
	Myokardinfarkte, nicht tödlich	p-Wert	k. A.	0,35
		Atenolol	21/358 (6 %)	7,7/1000 PJ
		Captopril	30/400 (8 %)	10,0/1000 PJ
	Gesamtrate der Insulte	p-Wert	k. A.	0,74
		Atenolol	17/358 (5 %)	6,1/1000 PJ
		Captopril	21/400 (5 %)	6,8/1000 PJ
	Insulte, tödlich	p-Wert	k. A.	0,62
		Atenolol	5/358 (1 %)	1,8/1000 PJ
		Captopril	4/400 (1 %)	1,3/1000 PJ
	Insulte, nicht tödlich	p-Wert	k. A.	0,51
		Atenolol	12/358 (3 %)	4,3/1000 PJ
		Captopril	17/400 (4 %)	5,6/1000 PJ
	Gesamtrate der Herzinsuffizienz	p-Wert	k. A.	0,66
		Atenolol	9/358 (3 %)	3,2/1000 PJ
		Captopril	12/400 (3 %)	3,9/1000 PJ

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Gesamtübersicht über patientenrelevante Therapieziele in den eingeschlossenen Studien

Studie	patientenrelevante Therapieziele	Vergleich	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate pro 1000 Patienten-jahre
	Terminale Niereninsuffizienz	p-Wert	k. A.	0,90
		Atenolol	4/358 (1,1 %)	1,4/1000 PJ
		Captopril	4/400 (1,0 %)	1,3/1000 PJ
	diabetesbezogener Tod[v] (1 von 2 primären Endpunkten)	p-Wert	k. A.	0,28
		Atenolol	34/358 (9 %)	12,0/1000 PJ
		Captopril	48/400 (12 %)	15,2/1000 PJ
	irgendein diabetesbezogenes Ereignis[w] (1 von 2 primären Endpunkten)	p-Wert	k. A.	0,43
		Atenolol	118/358 (33 %)	48,4/1000 PJ
		Captopril	141/400 (35 %)	53,3/1000 PJ
	plötzlicher Tod	p-Wert	k. A.	0,18
		Atenolol	3/358 (1 %)	1,1/1000 PJ
		Captopril	8/400 (2 %)	2,5/1000 PJ
	Angina	p-Wert	k. A.	0,27
		Atenolol	25/358 (7 %)	9,3/1000 PJ
		Captopril	20/400 (5 %)	6,6/1000 PJ
	periphere Gefäßerkrankung	p-Wert	k. A.	0,59
		Atenolol	3/358 (1 %)	1,1/1000 PJ
		Captopril	5/400 (1 %)	1,6/1000 PJ
	terminales Nierenversagen	p-Wert	k. A.	0,90
		Atenolol	4/358 (1 %)	1,4/1000 PJ
		Captopril	4/400 (1 %)	1,3/1000 PJ
	mikrovaskuläre Komplikationen[x]	p-Wert	k. A.	0,30
		Atenolol	28/358 (8 %)	10,4/1000 PJ
		Captopril	40/400 (10 %)	13,5/1000 PJ

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Gesamtübersicht über patientenrelevante Therapieziele in den eingeschlossenen Studien

Studie	patientenrelevante Therapieziele	Vergleich	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate pro 1000 Patienten-jahre
AASK, 2002	**Gesamtmortalität**	p-Wert	-	n. s.[b]
		Metoprolol	38/441 (9 %)	20/1000 PJ
		Ramipril	29/436 (7 %)	15/1000 PJ
	Gesamtrate der Myokardinfarkte	p-Wert	k. A.	-
		Metoprolol	k. A.	k. A./1000 PJ
		Ramipril	k. A.	k. A./1000 PJ
	Myokardinfarkte, tödlich	p-Wert	k. A.	-
		Metoprolol	k. A.	k. A./1000 PJ
		Ramipril	k. A.	k. A./1000 PJ
	Myokardinfarkte, nicht tödlich	p-Wert	k. A.	-
		Metoprolol	k. A.	k. A./1000 PJ
		Ramipril	k. A.	k. A./1000 PJ
	Gesamtrate der Insulte	p-Wert	k. A.	-
		Metoprolol	k. A.	k. A./1000 PJ
		Ramipril	k. A.	k. A./1000 PJ
	Insulte, tödlich	p-Wert	n. s.[b]	-
		Metoprolol	23/441 (5,2 %)	12/1000 PJ
		Ramipril	23/436 (5,3 %)	13/1000 PJ
	Insulte, nicht tödlich	p-Wert	k. A.	-
		Metoprolol	k. A.	k. A./1000 PJ
		Ramipril	k. A.	k. A./1000 PJ
	Herzinsuffizienz	p-Wert	n. s.[b]	-
		Metoprolol	22/441	12/1000 PJ
		Ramipril	20/436	11/1000 PJ
	Terminale Niereninsuffizienz	p-Wert	-	0,16[y]
		Metoprolol	k. A.	k. A.
		Ramipril	k. A.	k. A.

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Gesamtübersicht über patientenrelevante Therapieziele in den eingeschlossenen Studien

Studie	patientenrelevante Therapieziele	Vergleich	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate pro 1000 Patienten-jahre
	zusammengesetzter Endpunkt aus Reduktion der GFR, ESRD[z] und Tod (hauptsekundärer Endpunkt)	p-Wert	-	0,04
		Metoprolol	155/441 (35 %)	87[aa]/1000 PJ
		Ramipril	126/436 (29 %)	69[aa]/1000 PJ
	kardiovaskuläre Mortalität	p-Wert	-	n. s.
		Metoprolol	k. A.	8/1000 PJ
		Ramipril	k. A.	5/1000 PJ
	kardiovaskuläres Ereignis (kardiovaskuläre Mortalität und erste Hospitalisierung aufgrund kardiovaskulärer Ursache)	p-Wert	k.A.	k.A.
		Metoprolol	65/441 (14,7 %)	36/1000 PJ
		Ramipril	61/436 (14,0 %)	34/1000 PJ
Beta-Blocker vs. Kalziumantagonisten				
ELSA, 2002	**Gesamtmortalität**	p-Wert	n. s.[b]	n. s.[b]
		Atenolol	17/1157 (1 %)	4,7/1000 PJ
		Lacidipin	13/1177 (1 %)	3,6/1000 PJ
	Gesamtrate der Myokardinfarkte	p-Wert	n. s.[b]	n. s.[b]
		Atenolol	17/1157 (1,5 %)	4,7/1000 PJ
		Lacidipin	18/1177 (1,5 %)	5,0/1000 PJ
	Myokardinfarkte, tödlich	p-Wert	-	-
		Atenolol	k. A.	k. A./1000 PJ
		Lacidipin	k. A.	k. A./1000 PJ
	Myokardinfarkte, nicht tödlich	p-Wert	-	-
		Atenolol	k. A.	k. A./1000 PJ
		Lacidipin	k. A.	k. A./1000 PJ
	Gesamtrate der Insulte	p-Wert	n. s.[b]	n. s.[b]
		Atenolol	14/1157 (1,2 %)	3,9/1000 PJ
		Lacidipin	9/1177 (0,8 %)	2,5/1000 PJ

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Gesamtübersicht über patientenrelevante Therapieziele in den eingeschlossenen Studien

Studie	patientenrelevante Therapieziele	Vergleich	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate pro 1000 Patienten-jahre
	Insulte, tödlich	p-Wert	-	-
		Atenolol	k. A.	k. A./1000 PJ
		Lacidipin	k. A.	k. A./1000 PJ
	Insulte, nicht tödlich	p-Wert	-	-
		Atenolol	k. A.	k. A./1000 PJ
		Lacidipin	k. A.	k. A./1000 PJ
	Gesamtrate der Herzinsuffizienz	p-Wert	-	-
		Atenolol	k. A.	k. A./1000 PJ
		Lacidipin	k. A.	k. A./1000 PJ
	Terminale Niereninsuffizienz	p-Wert	-	-
		Atenolol	k. A.	k. A./1000 PJ
		Lacidipin	k. A.	k. A./1000 PJ
	schwere kardiovaskuläre Ereignisse[bb]	p-Wert	n. s.[b]	n. s.[b]
		Atenolol	33/1157 (3 %)	9,1/1000 PJ
		Lacidipin	27/1177 (2 %)	7,5/1000 PJ
	kardiovaskulärer Tod	p-Wert	n. s.[b]	n. s.[b]
		Atenolol	8/1157 (1 %)	2,2/1000 PJ
		Lacidipin	4/1177 (0 %)	1,1/1000 PJ
	leichte kardiovaskuläre Ereignisse[cc]	p-Wert	n. s.[b]	n. s.[b]
		Atenolol	42/1157 (4 %)	11,6/1000 PJ
		Lacidipin	45/1177 (4 %)	12,4/1000 PJ
	alle kardiovaskulären Ereignisse	p-Wert	n. s.[b]	n. s.[b]
		Atenolol	73/1157 (6 %)	19,9/1000 PJ
		Lacidipin	69/1177 (6 %)	19,0/1000 PJ

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Gesamtübersicht über patientenrelevante Therapieziele in den eingeschlossenen Studien

Studie	patientenrelevante Therapieziele	Vergleich	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate pro 1000 Patienten-jahre
Beta-Blocker vs. Angiotensin-II-Antagonisten				
LIFE, 2002	**Gesamtmortalität**	p-Wert	k. A.	0,077[m, dd]
		Atenolol	431/4588 (9 %)	19,6/1000 PJ
		Losartan	383/4605 (8 %)	17,3/1000 PJ
	Gesamtrate der Myokardinfarkte	p-Wert	k. A.	0,491[dd, m]
		Atenolol	188/4588 (4 %)	8,7/1000 PJ
		Losartan	198/4605 (4 %)	9,2/1000 PJ
	Myokardinfarkte, tödlich	p-Wert	-	-
		Atenolol	k. A.	k. A./1000 PJ
		Losartan	k. A.	k. A./1000 PJ
	Myokardinfarkte, nicht tödlich	p-Wert	-	-
		Atenolol	k. A.	k. A./1000 PJ
		Losartan	k. A.	k. A./1000 PJ
	Gesamtrate der Insulte	p-Wert	k. A.	< 0,001[dd, m]
		Atenolol	309/4588 (7 %)	14,5/1000 PJ
		Losartan	232/4605 (5 %)	10,8/1000 PJ
	Insulte, tödlich	p-Wert	-	-
		Atenolol	k. A.	k. A./1000 PJ
		Losartan	k. A.	k. A./1000 PJ
	Insulte, nicht tödlich	p-Wert	-	-
		Atenolol	k. A.	k. A./1000 PJ
		Losartan	k. A.	k. A./1000 PJ
	Gesamtrate der Herzinsuffizienz	p-Wert	k. A.	0,765[o]
		Atenolol	161/4588 (4 %)[ee]	7,5/1000 PJ[ee]
		Losartan	153/4605 (3 %)[ee]	7,1/1000 PJ[ee]

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Gesamtübersicht über patientenrelevante Therapieziele in den eingeschlossenen Studien

Studie	patientenrelevante Therapieziele	Vergleich	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate pro 1000 Patienten-jahre
	Terminale Niereninsuffizienz	p-Wert	-	-
		Atenolol	k. A.	k. A./1000 PJ
		Losartan	k. A.	k. A./1000 PJ
	zusammengesetzter Endpunkt aus kardiovaskulärer Mortalität, Myokardinfarkt und Insult (primärer Endpunkt)	p-Wert	k. A.	0,021[m, dd]
		Atenolol	588/4588 (13 %)	27,9/1000 PJ
		Losartan	508/4605 (11 %)	23,8/1000 PJ
	kardiovaskuläre Mortalität	p-Wert	k. A.	0,206[m, dd]
		Atenolol	234/4588 (5 %)	10,6/1000 PJ
		Losartan	204/4605 (4 %)	9,2/1000 PJ
	Angina pectoris mit Notwendigkeit einer stationären Aufnahme	p-Wert	k. A.	0,212[m, dd]
		Atenolol	141/4588 (3 %)	6,6/1000 PJ
		Losartan	160/4605 (3 %)	7,4/1000 PJ
	Revaskularisation	p-Wert	k. A.	0,441[m, dd]
		Atenolol	284/4588 (6 %)	13,3/1000 PJ
		Losartan	261/4605 (6 %)	12,2/1000 PJ
	Wiederbelebung nach Herzstillstand	p-Wert	k. A.	0,25[m, dd]
		Atenolol	5/4588 (0,1 %)	0,2/1000 PJ
		Losartan	9/4605 (0,2 %)	0,4/1000 PJ
ACE-Hemmer vs. Kalziumantagonisten				
ALLHAT, 2002	**Gesamtmortalität**	p-Wert	0,214	k. A.
		Lisinopril	1314/9054 (15 %)	28,7/1000 PJ
		Amlodipin	1256/9048 (14 %)	28,0/1000 PJ
	Gesamtrate der Myokardinfarkte	p-Wert	k. A.	k. A.
		Lisinopril	796/9054 (9 %)[f]	19/1000 PJ[f]
		Amlodipin	798/9048 (9 %)[f]	19/1000 PJ[f]

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Gesamtübersicht über patientenrelevante Therapieziele in den eingeschlossenen Studien

Studie	patientenrelevante Therapieziele	Vergleich	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate pro 1000 Patienten-jahre
	Myokardinfarkte, tödlich	p-Wert	k. A.	k. A.
		Lisinopril	157/9054 (2 %)	3,7/1000 PJ
		Amlodipin	169/9048 (2 %)	3,8/1000 PJ
	Myokardinfarkte, nicht tödlich	p-Wert	-	-
		Lisinopril	k. A.[g]	k. A./ 1000 PJ[g]
		Amlodipin	k. A.[g]	k. A./ 1000 PJ[g]
	Gesamtrate der Insulte	p-Wert	0,003	k. A.
		Lisinopril	457/9054 (5 %)	10,5/1000 PJ
		Amlodipin	377/9048 (4 %)	9,0/1000 PJ
	Insulte, tödlich	p-Wert	k. A.	k. A.
		Lisinopril	121/9054 (1 %)	2,8/1000 PJ
		Amlodipin	92/9048 (1 %)	2,3/1000 PJ
	Insulte, nicht tödlich	p-Wert	-	-
		Lisinopril	k. A.	k. A./1000 PJ
		Amlodipin	k. A.	k. A./1000 PJ
	Gesamtrate der Herzinsuffizienz	p-Wert	0,007	k. A.
		Lisinopril	612/9054 (7 %)	14,5/1000 PJ
		Amlodipin	706/9048 (8 %)	17/1000 PJ
	Terminale Niereninsuffizienz	p-Wert	n.s.[b]	0,929
		Lisinopril	126/9054 (1,4 %)	3,3/1000 PJ
		Amlodipin	129/9048 (1,4 %)	3,5/1000 PJ
	tödliche KHK und nicht tödliche Myokardinfarkte (primärer Endpunkt)	p-Wert	k. A.	k. A.
		Lisinopril	796/9054 (9 %)	19,0/1000 PJ
		Amlodipin	798/9048 (9 %)	18,8/1000 PJ
	kombinierter Endpunkt aus koronaren Ereignissen[h]	p-Wert	k. A.	k. A.
		Lisinopril	1505/9054 (17 %)	34,7/1000 PJ
		Amlodipin	1466/9048 (16 %)	33,2/1000 PJ

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Gesamtübersicht über patientenrelevante Therapieziele in den eingeschlossenen Studien

Studie	patientenrelevante Therapieziele	Vergleich	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate pro 1000 Patienten-jahre
	kombinierter Endpunkt aus kardiovaskulären Erkrankungen[j]	p-Wert	k. A.	k. A.
		Lisinopril	2514/9054 (28 %)	55,5/1000 PJ
		Amlodipin	2432/9048 (27 %)	53,3/1000 PJ
	tödliche Herzinsuffizienz	p-Wert	k. A.	k. A.
		Lisinopril	68/9054 (1 %)	3,0/1000 PJ
		Amlodipin	83/9048 (1 %)	2,3/1000 PJ
	Herzinsuffizienz (tödlich oder mit stationärer Aufnahme)	p-Wert	k. A.	k. A.
		Lisinopril	471/9054 (5 %)	11,5/1000 PJ
		Amlodipin	578/9048 (6 %)	14,0/1000 PJ
	Angina pectoris (mit stationärer Aufnahme oder Therapiemaßnahme)	p-Wert	k. A.	k. A.
		Lisinopril	1019/9054 (11 %)	22,7/1000 PJ
		Amlodipin	950/9048 (10 %)	21,0/1000 PJ
	Angina pectoris (mit stationärer Aufnahme)	p-Wert	k. A.	k. A.
		Lisinopril	693/9054 (8 %)	16,0/1000 PJ
		Amlodipin	630/9048 (7 %)	14,0/1000 PJ
	koronare Revaskularisation	p-Wert	k. A.	k. A.
		Lisinopril	718/9054 (8 %)	17,0/1000 PJ
		Amlodipin	725/9048 (8 %)	16,7/1000 PJ
	periphere arterielle Verschlusskrankheit (mit stationärer Aufnahme oder Therapiemaßnahme)	p-Wert	k. A.	k. A.
		Lisinopril	311/9054 (3 %)	7,8/1000 PJ
		Amlodipin	265/9048 (3 %)	6,2/1000 PJ
	Karzinome	p-Wert	k. A.	k. A.
		Lisinopril	703/9054 (8 %)	16,5/1000 PJ
		Amlodipin	707/9048 (8 %)	16,7/1000 PJ

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Gesamtübersicht über patientenrelevante Therapieziele in den eingeschlossenen Studien

Studie	patientenrelevante Therapieziele	Vergleich	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate pro 1000 Patienten-jahre
ABCD,1998	**Gesamtmortalität**	p-Wert	n. s.[b]	-
		Enalapril	13/235 (6 %)	k. A. /1000 PJ
		Nisoldipin	17/235 (7 %)	k. A. /1000 PJ
	Gesamtrate der Myokardinfarkte	p-Wert	0,001	-
		Enalapril	5/235 (2 %)	k. A./1000 PJ
		Nisoldipin	25/235 (11 %)	k. A./1000 PJ
	Myokardinfarkte, tödlich	p-Wert	k. A.	-
		Enalapril	0[ff]/235(0 %)	k. A./1000 PJ
		Nisoldipin	3[ff]/235 (1 %)	k. A./1000 PJ
	Myokardinfarkte, nicht tödlich	p-Wert	0,001	-
		Enalapril	5/235 (2 %)	k. A./1000 PJ
		Nisoldipin	22/235 (9 %)	k. A./1000 PJ
	Gesamtrate der Insulte	p-Wert	n. s.[b]	-
		Enalapril	7/235 (3 %)[gg]	k. A./1000 PJ
		Nisoldipin	11/235 (5 %)[gg]	k. A./1000 PJ
	Insulte, tödlich	p-Wert	-	-
		Enalapril	k. A.	k. A./1000 PJ
		Nisoldipin	k. A.	k. A./1000 PJ
	Insulte, nicht tödlich	p-Wert	-	-
		Enalapril	k. A.	k. A./1000 PJ
		Nisoldipin	k. A.	k. A./1000 PJ
	Gesamtrate der Herzinsuffizienz	p-Wert	n. s.[b]	-
		Enalapril	5/235 (2 %)	k. A./1000 PJ
		Nisoldipin	6/235 (3 %)	k. A./1000 PJ
	Terminale Niereninsuffizienz	p-Wert	-	-
		Enalapril	k. A.	k. A./1000 PJ
		Nisoldipin	k. A.	k. A./1000 PJ

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Gesamtübersicht über patientenrelevante Therapieziele in den eingeschlossenen Studien

Studie	patientenrelevante Therapieziele	Vergleich	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate pro 1000 Patienten-jahre
	kardiovaskuläre Mortalität	p-Wert	n. s.[b]	-
		Enalapril	5/235 (2 %)	k. A./1000 PJ
		Nisoldipin	10/235 (4 %)	k. A./1000 PJ
JMIC-B, 2004	**Gesamtmortalität**	p-Wert	k. A.	0,48
		ACE-Hemmer[hh]	15/822 (2 %)	8,4/1000 PJ
		Nifedipin	12/828 (1 %)	6,2/1000 PJ
	Gesamtrate der Myokardinfarkte	p-Wert	-	0,47
		ACE-Hemmer[hh]	13/822 (2 %)	7,3/1000 PJ
		Nifedipin	16/828 (2 %)	8,4/1000 PJ
	Myokardinfarkte, tödlich	p-Wert	-	-
		ACE-Hemmer[hh]	k. A.	k. A./1000 PJ
		Nifedipin	k. A.	k. A./1000 PJ
	Myokardinfarkte, nicht tödlich	p-Wert	-	-
		ACE-Hemmer[hh]	k. A.	k. A./1000 PJ
		Nifedipin	k. A.	k. A./1000 PJ
	Gesamtrate der Insulte	p-Wert	-	-
		ACE-Hemmer[hh]	k. A.	k. A./1000 PJ
		Nifedipin	k. A.	k. A./1000 PJ
	Insulte, tödlich	p-Wert	-	-
		ACE-Hemmer[hh]	k. A.	k. A./1000 PJ
		Nifedipin	k. A.	k. A./1000 PJ
	Insulte, nicht tödlich	p-Wert	-	-
		ACE-Hemmer[hh]	k. A.	k. A./1000 PJ
		Nifedipin	k. A.	k. A./1000 PJ
	Gesamtrate der Herzinsuffizienz	p-Wert	-	-
		ACE-Hemmer[hh]	k. A.	k. A./1000 PJ
		Nifedipin	k. A.	k. A./1000 PJ

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Gesamtübersicht über patientenrelevante Therapieziele in den eingeschlossenen Studien

Studie	patientenrelevante Therapieziele	Vergleich	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate pro 1000 Patienten-jahre
	Terminale Niereninsuffizienz	p-Wert	-	-
		ACE-Hemmer[hh]	k. A.	k. A./1000 PJ
		Nifedipin	k. A.	k. A./1000 PJ
	kardiale Ereignisse (primärer Endpunkt)	p-Wert	k. A.	0,75
		ACE-Hemmer[hh]	106/822 (13 %)	63,4/1000 PJ
		Nifedipin	116/828 (14 %)	64,7/1000 PJ
	plötzlicher Tod/Herztod	p-Wert	k. A.	0,95
		ACE-Hemmer[hh]	6/822 (1 %)	3,4/1000 PJ
		Nifedipin	6/828 (1 %)	3,1/1000 PJ
	aufnahmepflichtige Angina pectoris	p-Wert	k. A.	0,26
		ACE-Hemmer[hh]	56/822 (7 %)	32,5/1000 PJ
		Nifedipin	50/828 (6 %)	26,7/1000 PJ
	aufnahmepflichtige Herzinsuffizienz	p-Wert	k. A.	0,62
		ACE-Hemmer[hh]	9/822 (1 %)	5,1/1000 PJ
		Nifedipin	12/828 (1 %)	6,2/1000 PJ
	schwere Arrhythmien	p-Wert	k. A.	0,98
		ACE-Hemmer[hh]	4/822 (0 %)	2,2/1000 PJ
		Nifedipin	4/828 (0 %)	2,1/1000 PJ
	koronare Intervention (PTCA, CABG)	p-Wert	k. A.	0,81
		ACE-Hemmer[hh]	75/822 (9 %)	44,4/1000 PJ
		Nifedipin	81/828 (10 %)	44,5/1000 PJ
	zerebrovaskuläre Ereignisse	p-Wert	k. A.	0,99
		ACE-Hemmer[hh]	16/822 (2 %)	9,0/1000 PJ
		Nifedipin	16/828 (2 %)	8,3/1000 PJ
	Nierenfunktionsverschlechterung	p-Wert	k. A.	0,23
		ACE-Hemmer[hh]	2/822 (0 %)	1,1/1000 PJ
		Nifedipin	6/828 (1 %)	3,1/1000 PJ

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Gesamtübersicht über patientenrelevante Therapieziele in den eingeschlossenen Studien

Studie	patientenrelevante Therapieziele	Vergleich	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate pro 1000 Patienten-jahre
	nichtkardiale Todesfälle	p-Wert	k. A.	0,40
		ACE-Hemmer[hh]	9/822 (1 %)	5,0/1000 PJ
		Nifedipin	6/828 (1 %)	3,1/1000 PJ
ACE-Hemmer vs. Angiotensin-II-Antagonisten				
Zu diesem Vergleich waren keine Studien verfügbar.				
Kalziumantagonisten vs. Angiotensin-II-Antagonisten				
VALUE, 2004	**Gesamtmortalität**	p-Wert	k. A.	0,45
		Amlodipin	818/7596 (11 %)	24,8/1000 PJ
		Valsartan	841/7649 (11 %)	25,6/1000 PJ
	Gesamtrate der Myokardinfarkte	p-Wert	k. A.	p = 0,02
		Amlodipin	313/7596 (4,1 %)	9,6/1000 PJ
		Valsartan	369/7649 (4,8 %)	11,4/1000 PJ
	Myokardinfarkte, tödlich	p-Wert	-	-
		Amlodipin	k. A.	k. A./1000 PJ
		Valsartan	k. A.	k. A./1000 PJ
	Myokardinfarkte, nicht tödlich	p-Wert	-	-
		Amlodipin	k. A.	k. A./1000 PJ
		Valsartan	k. A.	k. A./1000 PJ
	Gesamtrate der Insulte	p-Wert	k. A.	0,08
		Amlodipin	281/7596 (3,7 %)	8,7/1000 PJ
		Valsartan	322/7649 (4,2 %)	10,0/1000 PJ
	Insulte, tödlich	p-Wert	-	-
		Amlodipin	k. A.	k. A./1000 PJ
		Valsartan	k. A.	k. A./1000 PJ
	Insulte, nicht tödlich	p-Wert	-	-
		Amlodipin	k. A.	k. A./1000 PJ
		Valsartan	k. A.	k. A./1000 PJ

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Gesamtübersicht über patientenrelevante Therapieziele in den eingeschlossenen Studien

Studie	patientenrelevante Therapieziele	Vergleich	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate pro 1000 Patienten-jahre
	Gesamtrate der Herzinsuffizienz	p-Wert	k. A.	0,12
		Amlodipin	400/7596 (5,3 %)	12,4/1000 PJ
		Valsartan	354/7649 (4,6 %)	11,0/1000 PJ
	Terminale Niereninsuffizienz	p-Wert	-	-
		Amlodipin	0[t]/7596 (0 %)	k. A./1000 PJ
		Valsartan	0[t]/7649 (0 %)	k. A./1000 PJ
	kardiale Morbidität[jj] und Mortalität (primärer Endpunkt)	p-Wert	k. A.	0,49
		Amlodipin	789/7596 (10,4 %)	24,7/1000 PJ
		Valsartan	810/7649 (10,6 %)	25,5/1000 PJ
	kardiale Mortalität[kk]	p-Wert	k. A.	0,90
		Amlodipin	304/7596 (4,0 %)	9,2/1000 PJ
		Valsartan	304/7649 (4,0 %)	9,2/1000 PJ
	kardiale Morbidität[jj]	p-Wert	k. A.	0,71
		Amlodipin	578/7596 (7,6 %)	18,1/1000 PJ
		Valsartan	586/7649 (7,7 %)	18,4/1000 PJ
MOSES, 2005c	**Gesamtmortalität**	p-Wert	n. s.[b]	0,725
		Nitrendipin	52/671[ll] (8 %)	k. A./1000 PJ
		Eprosartan	57/681[ll] (8 %)	k. A./1000 PJ
	Gesamtrate der Myokardinfarkte	p-Wert	-	-
		Nitrendipin	k. A.	k. A./1000 PJ
		Eprosartan	k. A.	k. A./1000 PJ
	Myokardinfarkte, tödlich	p-Wert	-	-
		Nitrendipin	k. A.	k. A./1000 PJ
		Eprosartan	k. A.	k. A./1000 PJ
	Myokardinfarkte, nicht tödlich	p-Wert	-	-
		Nitrendipin	k. A.	k. A./1000 PJ
		Eprosartan	k. A.	k. A./1000 PJ

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Gesamtübersicht über patientenrelevante Therapieziele in den eingeschlossenen Studien

Studie	patientenrelevante Therapieziele	Vergleich	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate pro 1000 Patienten-jahre
	Gesamtrate der Insulte	p-Wert	k. A.	-
		Nitrendipin	39[mm]/671[nn] (5,8 %)	k. A./1000 PJ
		Eprosartan	31[mm]/681[nn] (4,6 %)	k. A./1000 PJ
	Insulte, tödlich	p-Wert	-	-
		Nitrendipin	k. A.	k. A./1000 PJ
		Eprosartan	k. A.	k. A./1000 PJ
	Insulte, nicht tödlich	p-Wert	-	-
		Nitrendipin	k. A.	k. A./1000 PJ
		Eprosartan	k. A.	k. A./1000 PJ
	Gesamtrate der Herzinsuffizienz	p-Wert	k. A.	-
		Nitrendipin	46[mm]/671[nn] (6,9 %)	k. A./1000 PJ
		Eprosartan	30[mm]/681[nn] (4,4 %)	k. A./1000 PJ
	Terminale Niereninsuffizienz	p-Wert	-	-
		Nitrendipin	k. A.	k. A./1000 PJ
		Eprosartan	k. A.	k. A./1000 PJ
	aggregierter primärer Endpunkt[oo] (rekurrierend)	p-Wert	-	0,014
		Nitrendipin	k. A.	167,1[pp]/1000 PJ
		Eprosartan	k. A.	132,5[pp]/1000 PJ
	tödliche und nicht tödliche zerebrovaskuläre Ereignisse (rekurrierend)	p-Wert	-	0,026
		Nitrendipin	134/671 (20,0 %)	87,8/1000 PJ
		Eprosartan	102/681 (15,0 %)	65,6/1000 PJ
	zerebrovaskuläre Ereignisse (Erstereignis)	p-Wert	k. A.	0,425
		Nitrendipin	89/671[qq] (13,3 %)	k. A./1000 PJ
		Eprosartan	80/681[qq] (11,7 %)	k. A./1000 PJ
	tödliche und nicht tödliche kardiovaskuläre Ereignisse (rekurrierend)	p-Wert	-	0,061
		Nitrendipin	101/671 (15,0 %)	66,2/1000 PJ
		Eprosartan	77/681 (11,3 %)	49,5/1000 PJ

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Gesamtübersicht über patientenrelevante Therapieziele in den eingeschlossenen Studien

Studie	patientenrelevante Therapieziele	Vergleich	Absolute Häufigkeiten	Ereignisrate pro 1000 Patienten-jahre
	kardiovaskuläre Ereignisse (Erstereignis)	p-Wert	k. A.	0,031
		Nitrendipin	84/671[qq] (12,5 %)	k. A./1000 PJ
		Eprosartan	60/681[qq] (8,8 %)	k. A./1000 PJ
	TIA (rekurrierend)	p-Wert	-	-
		Nitrendipin	k. A.	k. A./1000 PJ
		Eprosartan	k. A.	k. A./1000 PJ
	intrakranielle Blutungen (rekurrierend)	p-Wert	-	-
		Nitrendipin	k. A.	k. A./1000 PJ
		Eprosartan	k. A.	k. A./1000 PJ
	akutes Koronarsyndrom (rekurrierend)	p-Wert	-	-
		Nitrendipin	k. A.	k. A./1000 PJ
		Eprosartan	k. A.	k. A./1000 PJ
	tödliche Arrhythmie	p-Wert	k. A.	-
		Nitrendipin	11/671[qq] (1,6 %)	k. A./1000 PJ
		Eprosartan	7/681[qq] (1,0 %)	k. A./1000 PJ
	Lungenembolie (rekurrierend)	p-Wert	-	-
		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: Keine p-Wert-Angabe, jedoch deskriptive Beschreibung im Text, dass kein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen vorhanden war, bzw. AASK-Studie: keine p-Wert-Angabe, anhand des angegebenen Konfidenzintervalls wird aber klar, dass keine statistische Signifikanz gegeben ist.
c: Patienten, die einen nicht tödlichen und einen tödlichen Endpunkt erlitten, wurden nur ein Mal gezählt.
d: Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Schlaganfall.
e: Angaben finden sich für beide Geschlechter getrennt.
f: Angaben finden sich zu nicht tödlichem Myokardinfarkt und tödlichem koronarem Herztod.
g: Der Anteil der nicht tödlichen Myokardinfarkte am primären Endpunkt betrug 64 bis 66 %.
h: Primärer Endpunkt, Insult, koronare Revaskularisierung oder Angina (mit stationärer Aufnahme).

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Gesamtübersicht über patientenrelevante Therapieziele in den eingeschlossenen Studien

j: Primärer Endpunkt, Insult, koronare Revaskularisierung, Angina (mit stationärer Aufnahme oder Therapiemaßnahme), Herzinsuffizienz (mit stationärer Aufnahme oder Therapiemaßnahme) oder periphere arterielle Verschlusskrankheit (mit stationärer Aufnahme oder ambulanter Revaskularisierung).

k: 4 kardiale Todesfälle in der Chlorthalidongruppe und 3 kardiale Todesfälle in der Verapamilgruppe.

l: 2 zerebrovaskuläre Todesfälle in der Verapamilgruppe.

m: p-Wert aus Überlebenszeitanalyse.

n: Kardiovaskuläre Ereignisse (Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und Insult – jeweils tödlich und nicht tödlich, plötzlicher Herztod, myokardiale Revaskularisation).

o: Es wurden auch wiederholt aufgetretene Ereignisse berücksichtigt.

p: Kardio- oder zerebrovaskulärer Tod, nicht tödlicher Myokardinfarkt, nicht tödlicher Insult, nicht tödliche Herzinsuffizienz.

q: Die Diagnosestellung erforderte dokumentierte kardiale Symptome innerhalb der letzten 24 Stunden.

r: Kardiovaskuläre Ursache außer Myokardinfarkt, plötzlicher Tod, Insult oder Herzinsuffizienz.

s: 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.

t: Antwort aus Autorenanfrage.

u: Tödliche und nicht tödliche Myokardinfarkte und plötzlicher Herztod.

v: Tod durch Myokardinfarkt, plötzlicher Tod, Insult, periphere Gefäßerkrankung, Nierenerkrankung oder Hyper- bzw. Hypoglykämie.

w: Plötzlicher Tod, Tod durch Hyper- oder Hypoglykämie, tödlicher und nicht tödlicher Myokardinfarkt, Angina, Herzinsuffizienz, Insult, Nierenversagen, Amputation mindestens einer Zehe, Glaskörperblutung, Laserkoagulation, Erblindung eines Auges oder Kataraktentfernung.

x: Retinopathie mit Laserung, Glaskörperblutung, tödliches oder nicht tödliches Nierenversagen.

y: Angaben beziehen sich auf die Endstage renal disease (dialyse- oder transplantationspflichtige Nierenerkrankung).

z: ESRD steht für „Endstage renal disease“ und meint dialyse- oder transplantationspflichtige Nierenerkrankungen.

aa: Errechnetanhand der Angaben zur Rate.

bb: Zusammengesetzter Endpunkt aus nicht tödlichem Myokardinfarkt und Schlaganfall plus kardiovaskulärem Tod.

cc: Zusammengesetzter Endpunkt aus aufnahmepflichtiger Herzinsuffizienz, Angina, Vorhofflimmern und Claudicatio.

dd: Adjustiert für Ausmaß der linksventrikulären Hypertrophie und Framingham Risk Score.

ee: Herzinsuffizienz mit Notwendigkeit einer stationären Aufnahme.

ff: Errechneter Wert anhand der Angaben in Tabelle 3 [42].

gg: Zerbrovaskuläre Ereignisse.

hh: Enalapril, Imidapril, Lisinopril.

jj: Herzinsuffizienz mit Notwendigkeit einer stationären Aufnahme, nicht tödlicher Myokardinfarkt, Notfallmaßnahmen zur Vermeidung eines Myokardinfarkts.

kk: Plötzlicher Herztod, tödlicher Myokardinfarkt, Tod im Rahmen einer koronaren Revaskularisation, Tod infolge von Herzinsuffizienz.

(Fortsetzung)

Tabelle 44 (Fortsetzung): Gesamtübersicht über patientenrelevante Therapieziele in den eingeschlossenen Studien

ll: Bei 2 Personen in der Nitrendipingruppe und 1 Person in der Eprosartangruppe ist der Vitalstatus unbekannt. Es ist auch unklar, wie mit diesen Personen in der Auswertung umgegangen wurde.
mm: Es wurden auch wiederholt aufgetretene Ereignisse berücksichtigt.
nn: Bezogen auf die Intention-to-Treat-Population.
oo: Definiert als rekurrierende zerebrovaskuläre und kardiovaskuläre Ereignisse und nicht kardiovaskuläre Todesfälle.
pp: Es wurden auch wiederholt aufgetretene Ereignisse berücksichtigt.
qq: Bezogen auf die Intention-to-Treat-Population.

CABG: Coronary artery bypass grafting. ESRD: Dialyse- oder transplantationspflichtige Nierenerkrankungen. GFR: glomeruläre Filtrationsrate. k. A.: Keine Angaben. KHK: koronare Herzkrankheit. mind: mindestens. PJ: Patientenjahre. PTCA: perkutane transluminale Koronarangioplastie. TIA: transitorisch ischämische Attacke.

Anhang L: Gegenüberstellung der Ergebnisse aus direkten und indirekten Vergleichen

Tabelle 45: Gegenüberstellung der Ergebnisse aus direkten und indirekten Vergleichen für den Endpunkt „Gesamtmortalität“

Gesamtmortalität Odds Ratio	direkter Vergleich	indirekte Vergleiche				
			bayesianisch (Lu und Ades)			
				Modell mit zufälligen Effekten		
		frequentistisch (Lumley)	Modell mit festen Effekten	homogene Varianz der Effekte (geschätzt: 0.010)	heterogene Varianz der Effekte (geschätzt: 0.009 bis 0.011)	homogene Varianz der Effekte (geschätzt: 0.013) mit Inkonsistenzfaktor
Diuretika vs. Beta-Blocker	heterogen	0.931 [0.844; 1.027]	0.929 [0.833; 1.038]	0.927 [0.797; 1.080]	0.928 [0.798; 1.070]	0.949 [0.792; 1.144]
Diuretika vs. ACE	0.99 [0.92; 1.07]	0.988 [0.936; 1.043]	0.987 [0.919; 1.060]	0.978 [0.815; 1.144]	0.975 [0.821; 1.140]	0.971 [0.787; 1.171]
Diuretika vs. Kalzium	1.02 [0.96; 1.09]	1.035 [0.983; 1.089]	1.031 [0.967; 1.102]	1.009 [0.874; 1.139]	1.010 [0.876; 1.129]	0.998 [0.846; 1.145]
Diuretika vs. Angiotensin-II	keine Studie	1.025 [0.936; 1.122]	1.022 [0.923; 1.131]	1.004 [0.824; 1.205]	1.005 [0.825; 1.193]	0.977 [0.748; 1.224]
Beta-Blocker vs. Diuretika	heterogen	1.074 [0.974; 1.185]	1.076 [0.964; 1.200]	1.079 [0.926; 1.255]	1.078 [0.934; 1.254]	1.054 [0.874; 1.262]
Beta-Blocker vs. ACE	heterogen	1.061 [0.956; 1.178]	1.062 [0.941; 1.199]	1.055 [0.863; 1.264]	1.051 [0.87; 1.2550]	1.035 [0.771; 1.365]
Beta-Blocker vs. Kalzium	1.34 [0.65; 2.76]	1.111 [1.006; 1.228]	1.110 [0.993; 1.241]	1.088 [0.917; 1.275]	1.088 [0.914; 1.267]	1.103 [0.784; 1.676]
Beta-Blocker vs. Angiotensin-II	1.14 [0.99; 1.32]	1.101 [0.996; 1.217]	1.100 [0.983; 1.230]	1.083 [0.898; 1.289]	1.083 [0.891; 1.282]	1.112 [0.876; 1.404]
ACE vs. Diuretika	1.01 [0.93; 1.08]	1.012 [0.959; 1.069]	1.014 [0.944; 1.088]	1.023 [0.874; 1.228]	1.026 [0.878; 1.218]	1.029 [0.854; 1.271]
ACE vs. Beta-Blocker	0.97 [0.64; 1.49]	0.942 [0.849; 1.046]	0.942 [0.834; 1.063]	0.948 [0.791; 1.158]	0.952 [0.797; 1.150]	0.966 [0.733; 1.297]
ACE vs. Kalzium	1.05 [0.97; 1.14]	1.047 [0.990; 1.109]	1.045 [0.966; 1.132]	1.032 [0.876; 1.213]	1.035 [0.874; 1.210]	1.027 [0.847; 1.243]
ACE vs. Angiotensin-II	keine Studie	1.037 [0.943; 1.141]	1.036 [0.926; 1.161]	1.027 [0.829; 1.281]	1.031 [0.829; 1.266]	1.006 [0.759; 1.309]
Kalzium vs. Diuretika	0.98 [0.92; 1.04]	0.966 [0.918; 1.017]	0.970 [0.908; 1.034]	0.992 [0.878; 1.145]	0.991 [0.886; 1.142]	1.002 [0.873; 1.182]
Kalzium vs. Beta-Blocker	0.75 [0.36; 1.55]	0.900 [0.814; 0.994]	0.901 [0.806; 1.007]	0.919 [0.784; 1.091]	0.919 [0.789; 1.094]	0.907 [0.597; 1.275]
Kalzium vs. ACE	0.95 [0.88; 1.03]	0.955 [0.902; 1.011]	0.957 [0.884; 1.036]	0.969 [0.824; 1.142]	0.966 [0.827; 1.144]	0.974 [0.805; 1.181]
Kalzium vs. Angiotensin-II	0.97 [0.88; 1.07]	0.990 [0.914; 1.074]	0.991 [0.908; 1.083]	0.995 [0.847; 1.182]	0.996 [0.851; 1.173]	0.980 [0.797; 1.192]
Angiotensin-II vs. Diuretika	keine Studie	0.976 [0.892; 1.068]	0.979 [0.884; 1.083]	0.996 [0.83; 1.2140]	0.995 [0.838; 1.213]	1.023 [0.817; 1.337]
Angiotensin-II vs. Beta-Blocker	0.87 [0.76; 1.01]	0.908 [0.822; 1.004]	0.909 [0.813; 1.017]	0.923 [0.776; 1.114]	0.923 [0.78; 1.1220]	0.899 [0.712; 1.142]
Angiotensin-II vs. ACE	keine Studie	0.964 [0.877; 1.060]	0.965 [0.861; 1.080]	0.974 [0.781; 1.206]	0.970 [0.79; 1.2070]	0.994 [0.764; 1.317]
Angiotensin-II vs. Kalzium	1.03 [0.93; 1.14]	1.010 [0.932; 1.094]	1.009 [0.923; 1.101]	1.005 [0.846; 1.181]	1.004 [0.852; 1.176]	1.021 [0.839; 1.255]

Tabelle 46: Gegenüberstellung der Ergebnisse aus direkten und indirekten Vergleichen für den Endpunkt „Insult“

Insult Odds Ratio	direkter Vergleich	indirekte Vergleiche				
		frequentistisch (Lumley)	bayesianisch (Lu und Ades)			
			Modell mit festen Effekten	Modell mit zufälligen Effekten		
				homogene Varianz der Effekte (geschätzt: 0.034)	heterogene Varianz der Effekte (geschätzt: 0.029 bis 0.046)	homogene Varianz der Effekte (geschätzt: 0.047) mit Inkonsistenzfaktor
Diuretika vs. Beta-Blocker	heterogen	0.775 [0.644; 0.933]	0.772 [0.651; 0.918]	0.792 [0.607; 1.034]	0.786 [0.605; 1.035]	0.796 [0.568; 1.109]
Diuretika vs. ACE	0.87 [0.77; 0.98]	0.872 [0.782; 0.971]	0.872 [0.776; 0.979]	0.868 [0.635; 1.174]	0.864 [0.635; 1.170]	0.882 [0.618; 1.296]
Diuretika vs. Kalzium	1.06 [0.94; 1.19]	1.070 [0.965; 1.186]	1.070 [0.957; 1.195]	1.038 [0.791; 1.279]	1.038 [0.802; 1.269]	1.028 [0.757; 1.306]
Diuretika vs. Angiotensin-II	keine Studien	1.008 [0.85; 1.1960]	1.007 [0.854; 1.186]	1.028 [0.736; 1.455]	1.030 [0.741; 1.443]	1.010 [0.666; 1.530]
Beta-Blocker vs. Diuretika	heterogen	1.290 [1.072; 1.553]	1.295 [1.089; 1.537]	1.262 [0.967; 1.647]	1.272 [0.966; 1.653]	1.256 [0.903; 1.760]
Beta-Blocker vs. ACE	0.95 [0.61; 1.47]	1.124 [0.925; 1.367]	1.129 [0.936; 1.364]	1.095 [0.782; 1.505]	1.098 [0.789; 1.493]	1.023 [0.641; 1.627]
Beta-Blocker vs. Kalzium	1.59 [0.69; 3.69]	1.380 [1.151; 1.655]	1.386 [1.169; 1.636]	1.310 [0.949; 1.696]	1.320 [0.960; 1.713]	1.325 [0.802; 2.208]
Beta-Blocker vs. Angiotensin-II	1.36 [1.14; 1.62]	1.301 [1.105; 1.531]	1.304 [1.121; 1.516]	1.297 [0.947; 1.777]	1.310 [0.961; 1.781]	1.336 [0.889; 2.044]
ACE vs. Diuretika	1.15 [1.02; 1.30]	1.147 [1.030; 1.279]	1.147 [1.021; 1.289]	1.153 [0.852; 1.574]	1.158 [0.855; 1.576]	1.134 [0.772; 1.619]
ACE vs. Beta-Blocker	1.05 [0.68; 1.64]	0.889 [0.731; 1.081]	0.886 [0.733; 1.068]	0.913 [0.665; 1.279]	0.910 [0.670; 1.267]	0.977 [0.615; 1.561]
ACE vs. Kalzium	heterogen	1.228 [1.096; 1.376]	1.228 [1.081; 1.395]	1.196 [0.847; 1.587]	1.201 [0.869; 1.590]	1.166 [0.760; 1.605]
ACE vs. Angiotensin-II	keine Studien	1.157 [0.967; 1.384]	1.155 [0.968; 1.380]	1.185 [0.805; 1.762]	1.193 [0.819; 1.772]	1.146 [0.698; 1.844]
Kalzium vs. Diuretika	0.94 [0.84; 1.06]	0.935 [0.843; 1.036]	0.935 [0.837; 1.045]	0.963 [0.782; 1.264]	0.964 [0.788; 1.247]	0.973 [0.766; 1.321]
Kalzium vs. Beta-Blocker	0.63 [0.27; 1.46]	0.724 [0.604; 0.869]	0.722 [0.611; 0.855]	0.763 [0.590; 1.054]	0.758 [0.584; 1.041]	0.755 [0.453; 1.248]
Kalzium vs. ACE	heterogen	0.815 [0.727; 0.913]	0.814 [0.717; 0.925]	0.836 [0.630; 1.181]	0.832 [0.629; 1.151]	0.858 [0.623; 1.316]
Kalzium vs. Angiotensin-II	heterogen	0.942 [0.811; 1.095]	0.941 [0.819; 1.080]	0.990 [0.764; 1.383]	0.993 [0.771; 1.381]	0.983 [0.718; 1.453]
Angiotensin-II vs. Diuretika	keine Studien	0.992 [0.836; 1.176]	0.993 [0.843; 1.171]	0.973 [0.687; 1.358]	0.971 [0.693; 1.349]	0.990 [0.653; 1.502]
Angiotensin-II vs. Beta-Blocker	0.73 [0.62 , 0.89]	0.769 [0.653; 0.905]	0.767 [0.660; 0.892]	0.771 [0.563; 1.056]	0.763 [0.561; 1.041]	0.748 [0.489; 1.124]
Angiotensin-II vs. ACE	keine Studien	0.864 [0.723; 1.034]	0.866 [0.724; 1.034]	0.844 [0.568; 1.242]	0.838 [0.564; 1.220]	0.873 [0.542; 1.433]
Angiotensin-II vs. Kalzium	1.01 [0.70; 1.45]	1.061 [0.913; 1.233]	1.063 [0.926; 1.222]	1.010 [0.723; 1.309]	1.007 [0.724; 1.296]	1.017 [0.688; 1.393]

Anhang M: Darlegung potenzieller Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewer

Im Folgenden sind potenziellen Interessenkonflikte der externen Sachverständigen und der externen Reviewer dargestellt. Alle Informationen beruhen auf Selbstangaben der einzelnen Personen an Hand des „Formblatts zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“. Das Formblatt ist unter http://www.iqwig.de abrufbar. Die in diesem Formblatt aufgeführten Fragen finden sich im Anschluss an diese Zusammenfassung.

Externe Sachverständige

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Univ. Doz. Dr. Andera Siebenhofer-Kroitzsch	nein	nein	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Dr. med. Karl Horvath	nein	nein	ja	ja	ja	nein	ja	nein
Dr. med. Klaus Jeitler	ja	nein	ja	ja	ja	nein	nein	ja

Externe Reviewer

Name	Frage 1	Frage 2	Frage 3	Frage 4	Frage 5	Frage 6	Frage 7	Frage 8
Prof. Dr. med. Manfred Anlauf	nein	ja	ja	nein	nein	ja	nein	nein
Prof. Dr. Gerd Glaeske	nein	nein	ja	nein	nein	nein	nein	nein
Prof. Dr. med. Hans-Werner Hense	nein	ja	ja	ja	ja	nein	nein	nein
Prof. Friedrich C. Luft	nein	ja	nein	ja	nein	nein	nein	ja
Arne Melander, MD, PhD	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein
Prof. Dr. med. Ingrid Mühlhauser	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein	nein

Im „Formblatt zur Darlegung potenzieller Interessenkonflikte“ wurden folgende 8 Fragen gestellt:

Frage 1: Sind oder waren Sie innerhalb der letzten 3 Jahre bei einer Person, Institution oder Firma[2] abhängig (angestellt) beschäftigt, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut[3] finanziell profitieren könnte?

Frage 2: Beraten Sie oder haben Sie innerhalb der letzten 3 Jahre eine Person, Institution oder Firma direkt oder indirekt[4] beraten, die von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 3: Haben Sie abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre im Auftrag einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, Honorare für Vorträge, Stellungnahmen, Ausrichtung und oder Teilnahme an Kongressen und Seminaren - auch im Rahmen von Fortbildungsveranstaltungen, oder für (populär-) wissenschaftliche oder sonstige Aussagen oder Artikel erhalten?[5]

Frage 4: Haben Sie und/oder die Einrichtung, für die Sie tätig sind, abseits einer Anstellung oder Beratungstätigkeit innerhalb der letzten 3 Jahre von einer Person, Institution oder Firma, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte, finanzielle Unterstützung für Forschungsaktivitäten, andere wissenschaftliche Leistungen oder Patentanmeldungen erhalten?

Frage 5: Haben Sie und/oder die Einrichtung, bei der Sie angestellt bzw. beschäftigt sind innerhalb der letzten 3 Jahre sonstige finanzielle oder geldwerte Zuwendungen (z.B. Ausrüstung, Personal, Reisekostenunterstützung ohne wissenschaftliche Gegenleistung) von einer Person, Institution oder Firma erhalten, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

---

[2] Mit solchen „Personen, Institutionen, oder Firmen“ sind im Folgenden alle Einrichtungen gemeint, die direkt oder indirekt einen finanziellen oder geldwerten Vorteil aus dem Ergebnis Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut ziehen könnten. Hierzu gehören z.B. auch medizinische Einrichtungen, die eine zu bewertende medizinische Intervention durchführen und hierdurch Einkünfte erhalten.

[3] Mit „wissenschaftlicher Arbeit für das Institut“ sind im Folgenden alle von Ihnen für das Institut erbrachten oder zu erbringenden Leistungen und/oder an das Institut gerichteten mündlichen und schriftlichen Recherchen, Bewertungen, Berichte und Stellungnahmen gemeint.

[4] „Indirekt“ heißt in diesem Zusammenhang z.B. im Auftrag eines Institutes, das wiederum für eine entsprechende Person, Institution oder Firma tätig wird.

[5] Sofern Sie von einer Person, Institution oder Firma im Verlauf der letzten 3 Jahre mehrfach Honorare erhalten haben reicht es aus, diese für die jeweilige Art der Tätigkeit summiert anzugeben.

Frage 6: Besitzen Sie Aktien, Optionsscheine oder sonstige Geschäftsanteile (auch in Fonds) von einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 7: Haben Sie persönliche Beziehungen zu einer Person, Firma oder Institution bzw. Mitarbeitern einer Firma oder Institution, welche von den Ergebnissen Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut finanziell profitieren könnte?

Frage 8: Gibt es andere bislang nicht dargestellte potenzielle Interessenkonflikte, die in Beziehung zu Ihrer wissenschaftlichen Arbeit für das Institut stehen könnten?